Aus der Nervenklinik der Universität Tübingen
Geschäftsführender Direktor: Professor Dr. H. Heimann

Die endogene Depression als phylogenetisches Relikt des Winterschlafs?

Überprüfung der Winterschlafhypothese von Johannes LANGE, unter besonderer Berücksichtigung der Endokrinologie

INAUGURAL—DISSERTATION
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
(Klinische Medizin)
der Eberhard-Karls-Universität
Tübingen

vorgelegt von
JÖRG STEPHAN
aus Jena

1983

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41536509_0001

Aus der Nervenklinik der Universität Tübingen
Geschäftsführender Direktor: Professor Dr. H. Heimann

Die endogene Depression als phylogenetisches Relikt des Winterschlafs?

Überprüfung der Winterschlafhypothese von Johannes LANGE, unter besonderer Berücksichtigung der Endokrinologie

INAUGURAL—DISSERTATION
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
(Klinische Medizin)
der Eberhard-Karls-Universität
Tübingen

vorgelegt von
JÖRG STEPHAN
aus Jena

1983

Dekan:	Professor Dr. D. Plester
1. Berichterstatter:	Professor Dr. H. Heimann
2. Berichterstatter:	Privatdozent Dr. H. Erkert

---

gedruckt bei H.- J. Köhler · Reprografischer Betrieb · Tübingen

Für die Überlassung des Themas bin ich

Herrn Prof. Dr. H. Heimann und
Herrn Dr. H. Giedke

und für das Interesse, die Anregungen und
die Unterstützung bei der Ausarbeitung
meiner Arbeit

Herrn Dr. Giedke

zu besonderem Dank verpflichtet.

"Der stammesgeschichtliche Aufbau der menschlichen Persönlichkeit hat sich in unendlich langsamer Entwicklung, in unzähligen feinen, kaum merklichen Fortschritten vollzogen; auch Rückschritte werden vorgekommen sein; Nebenwege wurden eingeschlagen und wieder verlassen. Das Endergebnis dieser unabsehbaren Entwicklung enthält naturgemäß Spuren und Überbleibsel aus den verschiedensten Abschnitten der Stammesgeschichte, mag auch die ungeheure Mehrzahl einstmals herausgebildeter und dann überwundener Einrichtungen völlig verlorengegangen sein. Wenn wir daher heute versuchen, die Äußerungen des Irreseins mit den einzelnen Entwicklungsstufen der Persönlichkeit in Beziehung setzen, so fehlen uns dafür fast alle Voraussetzungen. Sollen diese Versuche über ein unsicheres Tasten hinausgelangen, so wird es notwendig sein, die Erscheinungen unseres Innenlebens überall auf ihre Wurzeln in der Seele des Kindes, des Naturmenschen, des Tieres zurückzuverfolgen, ferner zu prüfen, wieweit in Krankheitszuständen verschollene Regungen aus der Vorzeit der persönlichen und stammesgeschichtlichen Entwicklung neues Leben gewinnen. Die Ausblicke, die eine derartige Betrachtungsweise gewährt, scheinen mir trotz der Kümmerlichkeit unseres heutigen Wissens ermutigende zu sein; sie könnten mit dazu beitragen, uns unsere so unendlich schwierige Hauptaufgabe, das klinische Verständnis der Krankheitsformen, zu erleichtern."

Emil KRAEPELIN

INHALTSVERZEICHNIS

1.Einleitung ...1
1.1.Literatur zur "Winterschlafhypothese" ...1
1.2.Zielsetzung dieser Arbeit ...4
2.Die endogene Depression ...5
3.Winterschlafphänomene ...7
3.1.Winterschlaf ...7
3.2.Sommerschlaf,tägliche Starre ..11
3.3.Ruheschlaf,Winterstarre,Winterruhe ..12
3.4.Evolution von Winterschlaf ..15
4.Vergleich der "Zustände" ..19
4.1.Digestive Funktionen ..19
4.2.Sexualfunktion ..21
4.3.Genetik ..24
4.4.Kohlenhydrat- und Fettstoffwechsel ..26
4.5.Endokrinologie ..29
4.5.4.Braunes Fettgewebe als "Winterschlafdrüse" ..39
4.5.5.Humorale Winterschlafauslöser ("antabolon") ..45
4.6.Elektrolythaushalt ..49
4.7.Vegetative Funktionen ..57
5.Zusammenfassung und Diskussion ..63
5.1.Bestehen überhaupt Ähnlichkeiten? ..63
5.2.Wie sind solche Ähnlichkeiten zu interpretieren? ..71
5.2.1.als physiologische Homologie? ..71
5.2.2.als Analogie? ..76
5.2.3.als "Kampf gegen den Winterschlaf"? ..78
5.3.Bewertung und Folgerungen ..79
6.Literaturverzeichnis ..81

1 EINLEITUNG

1.1. Die Winterschlafhypothese der endogenen Depression

Am Ende seines Handbuchartikels über die endogenen und reaktiven Gemütserkrankungen aus dem Jahre 1928 vergleicht Johannes LANGE (105) das manisch-depressive Irresein mit einem anderen periodischen biologischen Phänomen, dem Winterschlaf. In der sieben Seiten umfassenden Gegenüberstellung betont er besonders den rhythmischen, phasenhaften Verlauf beider Zustände: "Rhythmen endogener Natur von einer Dauer, die jener zirkulärer Phasen entspricht, begegnen uns vielfach im Pflanzenreich, im Tierreich dagegen wohl nur in den eigenartigen Formen des Winter- bzw. des Sommerschlafes bei einzelnen Warmblütern."(S.215)

Er stellt heraus, daß beide Zustände wohl unter dem Einfluß zentralnervöser Mechanismen stünden, die den gesamten Stoffwechsel beeinflußten. So vergleicht er, aufbauend auf den in jener Zeit gängigen Vorstellungen und Erkenntnissen, besonders Veränderungen in der Physiologie und im Stoffwechsel. Beim zirkulären Irresein komme es häufig zu Gewichtsschwankungen, und man habe oft eine Tendenz zu niedrigen Werten des Grundumsatzes gefunden. Auch seien der Kohlenhydratstoffwechsel und der Wasserhaushalt verändert. Im Winterschlaf komme es zu einer starken Erniedrigung der Körpertemperatur und zu einer Verlangsamung der Herz- und Atemtätigkeit und des gesamten Stoffwechsels. Die meisten endokrinen Drüsen wiesen im Winterschlaf eine Inaktivitätsatrophie auf.

LANGE zieht vorsichtige Schlüsse aus diesem Vergleich: "So könnte man wohl daran denken, daß manisch-depressive Vorgänge...pathologisch verzerrte Äußerungen ursprünglicher, in der Stammesgeschichte sinnvoller Einrichtungen wären. Und wenn man berücksichtigt, daß die Hemmung bei den zirkulären Formen gern in den Winter fällt, wenn man die durchschnittliche Dauer der Phasen, die Bedeutung des Frühjahrs als der Zeit der inneren Sekretion...ins Auge faßt, so könnte man im Hinblick auf die bis mindestens in die Tertiärzeit zurückreichende Stammesgeschichte der Menschheit selbst den Gedanken erwägen, ob nicht doch, wenn auch noch so entfernte Beziehungen zum

UNIV. LANDES KIEL

Winterschlaf gegeben sind."(S.217)

LANGE relativiert aber diese Spekulationen sehr kritisch: "Viel wichtiger als solche Gedanken ist die durch die Parallele mit dem Winterschlaf besonders beleuchtete Tatsache, daß wir innersekretorische Vorgänge für die zirkulären Störungen nicht primär verantwortlich machen dürfen, daß wir vielmehr eine ganz zentral gesteuerte Störung anzunehmen haben, deren Substrat wir wohl im Gehirn suchen müssen."(S.217)

Die Vermutung einer in der Phylogenese des Menschen begründeten Beziehung der endogenen Depression zum Winterschlaf wurde später vereinzelt wieder aufgegriffen oder im Zusammenhang mit anderen Hypothesen erwähnt (55,58,60,62,66,93,141, 158,182).

FRANK (66) geht ausführlich auf LANGEs Darstellungen ein. Er argumentiert, daß dem Hypothalamus als wichtigem vegetativen Zentrum für die Steuerung von Endokrinium, Körpertemperatur und anderen vegetativen Funktionen auch beim Winterschlaf die Rolle eine übergeordneten Kontrollzentrums zukomme. Offenbar beeinflusse der Hypothalamus in gewisser Weise auch die emotionellen Reaktionen, wie Tierexperimente und Beobachtungen bei Tumorpatienten gezeigt hätten. Es sei aber sehr gewagt, so FRANK, allein hieraus Parallelen zwischen Winterschlaf und endogener Depression ableiten zu wollen, man solle dieser Frage aber weiter nachgehen.

In ähnlicher Weise argumentiert auch POLLIT(141) in seinem Versuch einer physiologischen Klassifizierung der Depression. Er umschreibt die physiologisch begründeten Symptome bei der endogenen Depression, die sich als Veränderungen in biologischen Rhythmen, im Stoffwechsel und im autonomen Gleichgewicht zeigen, mit dem Begriff der "funktionellen Verschiebung", wobei es sich wahrscheinlich um eine gestörte hypothalamische oder dienzephale Funktion handle. Eine solche "funktionelle Verschiebung" zeige sich beim Menschen ausschließlich in der endogenen Depression. Da die physiologischen Veränderungen im Winterschlaf mit einer so definierten "funktionellen Verschiebung" große Ähnlichkeiten besäßen, sei es angebracht, den Winterschlaf als Analogon zur endogenen

Depression in Betracht zu ziehen.

Gottlieb EWALD (60,S.435-6) verweist in Zusammenhang mit seiner Theorie von der körperlichen Bedingtheit der zirkulären Psychosen auch auf LANGEs Winterschlaftheorie.

In einer kritischen Auseinandersetzung mit EWALDs Theorie nennt v.ZERSSEN (182) ein wichtiges Argument,das gegen LANGEs Winterschlaftheorie spricht:"Daß endogen Depressive typischerweise unter Schlaflosigkeit leiden-also unter einer Insomnie und nicht etwa unter einer Hypersomnie,wie es von der Theorie her zu fordern wäre-"(S.70),sei bei der Winterschlafhypothese nicht berücksichtigt.

Hoimar von DITFURTH (55) erwähnt die Winterschlaftheorie als Pendant zu seiner biologischen Theorie der "endogenen Depression als Folge der Störung einer vegetativen Beziehung zur Umwelt".Es fehle,so DITFURTH,eine "Theorie der endogenen Depression,aus der sich Hinweise auf die Natur der ihr zugrunde liegenden biologischen Vorgänge ableiten ließen...",und LANGEs "halb ahnungsvolle Überlegungen" kämen einer solchen Theorie wohl am nächsten (S.3-4).

Unter dem Gesichtspunkt,daß Winterschlaf ein biologisches Modell für manisch-depressive Psychosen darstellen könnte, unternahm eine Arbeitsgruppe um MANDELL und PENGELLEY (62) Studien an winterschlafenden Zieseln.Es wurde gefunden,daß das tricyclische Antidepressivum Imipramin Winterschlaf signifikant reduziert.Elektrisch induzierte Krampfanfälle im Sinne einer Elektroschocktherapie hatten hingegen keinen Einfluß auf den nachfolgenden Winterschlaf.Außerdem fand die Arbeitsgruppe eine auffällige Verminderung von Tryptophanhydroxylase im Gehirn bei Tieren im Winterschlaf im Vergleich zum Wachzustand.Die Autoren versuchen,Hypothesen für die dem Winterschlaf zugrundeliegenden neuroregulatorischen Mechanismen zu entwickeln und diskutieren deren Anwendbarkeit als stammesgeschichtlich begründetes Modell für manisch-depressive Psychosen.

Auf eine schriftliche Anfrage bei PENGELLEY zu dieser auf einem Symposium vorgetragenen und nur in Abstractform veröffentlichten Arbeit erhielten wir die Antwort,daß sich die Arbeitsgruppe nicht mehr mit dieser Problematik

beschäftige.

Im Zusammenhang mit seiner Deutung der Depression als Rückzug-Konservierungsmuster sieht ENGEL (58,S.82) eine Parallele zwischen Überwinterung und der sogenannten Konservierungs-Depression-Rückzugreaktion.Ausgangspunkt für ENGELs Ansatz ist die von R. SPITZ beschriebene anaklitische Depression bei vernachlässigten Kleinkindern,die als Warnung vor drohender Erschöpfung interpretiert wird.Wenn die Energiespeicher von Entleerung bedroht seien,könne das biologische System mit einer Verminderung der Aktivität antworten.Bei Pflanzen und Tieren könne dies metabolische oder strukturelle Veränderungen zur Folge haben,z.B. in Form von Sporenbildung oder Überwinterung.Mit der Entwicklung eines Zentralnervensystems werde die Regulierung derartiger Reaktionen dort zusammengefaßt und als Affekte erlebt. Auf diese Weise versucht ENGEL,die biologische Grundlage der depressiven Rückzugreaktion zu erklären.

1.2. Zielsetzung dieser Arbeit:

Da es in den letzten Jahrzehnten gelungen ist,neue Erkenntnisse über die biologischen Veränderungen bei der endogenen Depression zu gewinnen,und da auch das Phänomen Winterschlaf intensiv untersucht wird,erscheint es möglich und gerechtfertigt,LANGEs Winterschlafhypothese der endogenen Depression neu zu überprüfen.Es werden zunächst die verschiedenen Erscheinungsformen des Winterschlafs sowie dessen Phylogenese beschrieben.Dabei soll besonders untersucht werden,ob Beziehungen zur menschlichen Stammesgeschichte bestehen könnten.In dem folgenden Vergleich von Winterschlaf und Depression werden Einzelbefunde aus den Gebieten digestive Funktionen,Sexualfunktion,Genetik,Stoffwechsel,Endokrinologie,Elektrolythaushalt und vegetative Funktionen einander gegenübergestellt und auf Ähnlichkeiten hin untersucht.In einer Parallelarbeit von Harald DENZEL werden die Bereiche zentralnervöse Regulation,Thermoregulation,biologische Rhythmik und Schlaf abgehandelt.

2. Die endogene Depression

Von den endogenen Depressionen werden neurotische und reaktive Depressionen unterschieden. Über die Berechtigung und den Sinn dieser Unterscheidung bestehen unterschiedliche Ansichten (98). In dieser Arbeit sollen nur die endogenen Depressionen berücksichtigt werden.

Ein für diese Arbeit brauchbares Einteilungsschema der Symptomatik ist die von LEHMANN (zit. n. 74) vorgeschlagene Unterteilung der depressiven Symptome in drei Kategorien:

1. Psychische Symptome
2. Symptome des Verhältnisses des Patienten zu seiner Umwelt
3. körperliche Symptome

Die psychischen Symptome betreffen das Denken und Fühlen der Patienten, die geprägt sind von Hilflosigkeit und Hoffnungslosigkeit, von Grübelei über immer dieselben Themen, von Angst vor der Zukunft, von hypochondrischen, Verarmungs- und Versündigungsideen, die sich zu einem regelrechten Wahnerleben verdichten können. Diese psychischen Symptome sind für den Vergleich mit Phänomenen des Winterschlafs ungeeignet.

Die Symptome des Verhältnisses des Patienten zu seiner Umwelt zeigen sich als Verlust des Interesses an der Umwelt, insbesondere an sozialen Kontakten, als Verlust von Antrieb, Initiative, Entschlußfreudigkeit, Schwung, Leistungsfähigkeit und Genußfähigkeit. Diese Verlustsymptomatik bildet nach HEIMANN (74) die Kernsymptomatik des depressiven Syndroms; hier scheinen gewisse Vergleichsmöglichkeiten zum Winterschlaf gegeben zu sein.

Besonders interessieren im vorliegenden Zusammenhang jedoch die körperlichen Symptome der endogenen Depression: Störungen des Schlafes, des Appetits, der Verdauung, des Körpergewichtes, der Libido und der Potenz. Bei der lavierten Depression stehen die körperlichen Symptome ganz im Vordergrund. Typisch aber nicht nur für die endogene Depression sind auch Tagesschwankungen, die Patienten fühlen sich oft

morgens am schlechtesten,am Abend tritt häufig eine Besserung ein.

Nach dem Verlauf unterscheidet man heute unipolare und bipolare,manisch-depressive Verlaufsformen der endogenen Depression.Fast zwei Drittel aller Patienten machen nach Untersuchungen von KINKELIN (zit. n. 172) ausschließlich depressive Phasen durch,bei einem Drittel kommt es daneben auch zu manischen Attacken.Am seltesten ist eine ausschließlich aus manischen Phasen bestehende Verlaufsform.Die endogene Depression ist eine relativ häufige Krankheit,das Morbiditätsrisiko liegt in der Durchschnittsbevölkerung bei 0,35- 0,4 % (19).Das Geschlechtsverhältnis beträgt etwa 7 : 3 mit Bevorzugung des weiblichen Geschlechts (172). Das Ersterkrankungsalter liegt bei der bipolaren Form im Mittel bei 35 Jahren,bei der monopolaren bei 45 (20).Bei unipolaren Depressionen kommt es insgesamt seltener zu Krankheitsphasen als bei bipolaren Verläufen,15 % der unipolar Depressiven erleiden überhaupt nur eine Phase (20). Die durchschnittliche Dauer einer Phase beträgt 5,95 Monate bei den unipolar depressiven Patienten, 4,4 Monate bei bipolaren.Etwa 20- 25 % der Phasen dauern länger als ein Jahr (20).Bei 1/4 bis 1/3 der affektiven Psychosen kommt es zu einer Chronifizierung (173).Im Alter werden die Phasen meist zunehmend häufiger,nur bei etwa 40 % der Fälle endet die Krankheit spontan (20).Bemerkenswert hoch ist die Suicidrate bei der endogenen Depression,nach ANGST (20) etwa 10 %.

Zahlreiche Befunde über Stoffwechsel und Biochemie wurden bei der endogenen Depression erhoben,auf die später genauer eingegangen wird.Besonders hervorzuheben sind die erniedrigte Glucosetoleranz,eine vermehrte Sekretion von Cortisol,Abweichungen im Wasser- und Elektrolythaushalt.

Die endogene Depression ist eine erbliche Erkrankung, das Morbiditätsrisiko für Verwandte ersten Grades beträgt etwa 10- 20 % (19,181).Genetische Untersuchungen sowie Unterschiede im Verlauf sprechen nach ANGST (19) zum Teil dafür,daß bipolare und unipolare Depressionen genetisch unterschiedliche Formen darstellen,aber die Diskussion darüber scheint noch nicht abgeschlossen zu sein (181).

3. WINTERSCHLAFPHÄNOMENE

3.1. Der Winterschlaf

Alle tierischen Lebensvorgänge spielen sich innerhalb eines bestimmten Temperaturbereichs ab, dessen absolute untere Grenze durch das Gefrieren der Körpersäfte, die obere durch Eiweißdenaturierung festgelegt ist. Mit zunehmender Abkühlung verlangsamen sich die Lebensvorgänge, bei Erwärmung werden sie aktiviert. Diese Temperaturabhängigkeit des Stoffwechsels erklärt sich aus der van t'HOFFschen Regel, die besagt, daß sich die Geschwindigkeit der meisten chemischen Reaktionen bei einer Temperaturerniedrigung um 10 Grad um den Faktor zwei bis drei verlangsamt. Während poikilotherme Tiere in ihren Lebensäußerungen weitgehend von der sie umgebenden Temperatur abhängig sind, können Warmblüter ihre Körpertemperatur unabhängig von der Umgebungstemperatur auf einem Optimum, das je nach Spezies zwischen 35 und 45°C liegt, regulieren. Allerdings muß dieser evolutorische Fortschritt der zwei homoiothermen Klassen, der Säugetiere und Vögel, mit einem hohen Nahrungsaufwand bezahlt werden; im Gegensatz zu den Kaltblütern sterben homoiotherme Tiere schon nach relativ kurzzeitigem Nahrungsentzug. Die kalte, nahrungskarge Jahreszeit stellt für sie deshalb ein besonderes Problem dar, und es finden sich bei Säugern und Vögeln mannigfaltige Adaptationen an diese Bedingungen: Isolation durch ein dichtes Fell oder Federkleid, Anlegen von Vorräten oder von körpereigenen Fettreserven, Ausbau eines Winterlagers, Migration in wärmere Gegenden. Der Winterschlaf gehört zu diesen Adaptationen.

Als Winterschlaf bezeichnet man den schlafähnlichen winterlichen Starrezustand gewisser Warmblüter, der mit einer Reduktion aller Lebensvorgänge (Motorik, Stoffwechsel, Energieverbrauch, Körpertemperatur) verbunden ist. Die Winterschläfer legen sich zu Beginn der kalten Jahreszeit ein Fettpolster oder ein Vorratslager an und bauen sich ein sicheres Versteck, wohin sie sich bei Kälteeinbruch zurückziehen und den Winter in typisch eingerollter Haltung und Starre verbringen.

Beim Eintritt in den Winterschlaf sinkt die Körpertemperatur und gleicht sich passiv der Umgebungstemperatur an, so daß sie sich innerhalb eines gewissen Temperaturbereichs wie bei poikilothermen Tieren verhält. Im Gegensatz zur Poikilothermie kommt aber beim Unterschreiten einer Minimaltemperatur, die, je nach Tierspezies, bei etwa 0°C oder höher liegt, die Wärmeproduktion wieder in Gang, was als "second homeothermic state" charakterisiert wird und das Tier vor dem Kältetod schützt (7, S.49). Extreme Kälte kann sogar zu einem völligen Erwachen aus dem Winterschlaf führen. Die obere kritische Stufe der Umgebungstemperatur, bei der ein Tier noch in den Winterschlaf fallen kann, liegt bei den einzelnen Arten verschieden hoch, beim heimischen Braunbrustigel (Erinaceus europaeus) z.B. bei 8- 10°C, bei Igelarten aus südlichen Ländern wesentlich höher, bei etwa 20°C (79). Liegt die Umgebungstemperatur über dieser kritischen Stufe, so bleibt der Winterschlaf aus.

Die Dauer des Winterschlafs ist je nach Tierspezies und klimatischen und ökologischen Gegebenheiten verschieden lang. Weibchen scheinen im allgemeinen länger und intensiver Winterschlaf zu halten als Männchen (3, S.10; 135; 136). Manche Tiere befinden sich über die Hälfte des Jahres im Winterschlaf, der Siebenschläfer z.B. bis zu 7 Monate lang. Manche Arten können schon im Sommer lethargisch werden. Beim Columbia-Ziesel (Citellus columbianus) drängt sich die Aktivitätszeit auf kaum mehr als 4 Monate zusammen (SHAW, zit. n.2).

Eine wichtige Eigenschaft der Winterschläfer ist ihre Fähigkeit zu kurzfristig aktivierbarer starker ärmeproduktion, hauptsächlich durch die im braunen Fettgewebe ablaufende zitterfreie Thermogenese (nonshivering thermogenesis). Die sogenannte Weckreaktion (arousal reaction) geht einher mit einer starken Aktivierung des Sympathikus, mit Puls- und Atembeschleunigung und führt innerhalb von ein bis vier Stunden zur völligen Wiedererwärmung aus der Hypothermie (3, S.283 f; 7, S.50). Mit steigender Körpertemperatur erwacht das Tier allmählich aus seiner Starre und zeigt zunehmend aktive Bewgungen.

Im Gegensatz zu der heftig ablaufenden Arousalreaktion dauert der Eintritt in den Winterschlaf wesentlich länger. Im Herbst geht dem Winterschlaf eine längere Vorbereitungszeit mit Anlegen eines Winterbaus und Vorratsspeicherung voraus. Die Tiere verlieren dann allmählich ihre Lebhaftigkeit und werden schläfrig und träge. Der Tagesrhythmus zwischen Wachsein und Schlafen bleibt zunächst erhalten, jedoch kommt es oft zu nächtlichen Hypothermiezuständen. Stets erfolgt das Versinken in die Winterschlafiethargie aus dem normalen Nachtschlaf heraus (76).

Der Winterschlaf wird unterbrochen von periodischen "arousals". Der Abstand zwischen zwei "arousals" beträgt wenige Tage bis wenig Wochen und ist umso länger, je tiefer die Hypothermie ist (7,64). Die einzelnen Winterschlafabschnitte ("hibernation bouts") sind am längsten in der Mitte des Winterschlafs, sie nehmen zu Beginn zu und gegen Ende ab und scheinen endogen vorprogrammiert zu sein (140). Die periodischen Wachzustände sind nach der "metabolic end product theory" zur Korrektur des durch die Hypothermie gestörten inneren Milieus notwendig (5). Die durchschnittliche Dauer dieser Wachzeiten beträgt weniger als 24 Stunden (64).

Die Gewebe der Winterschläfer besitzen eine erstaunliche Resistenz gegen Hypothermie. Das isolierte Herz eines Winterschläfers hört erst bei +7 bis -5°C auf zu schlagen, während es beim narkotisierten Bären schon bei +16°C zu Kammerflimmern mit nachfolgendem Herzstillstand kommt (7, S.15). Auch die Nervenleitfähigkeit bleibt bei geringerer Leitungsgeschwindigkeit im tiefen Winterschlaf erhalten (3, S.194; 7, S.56; 176). Im einzelnen konnten im Temperaturverhalten von Zellen und Geweben sowohl saisonale Unterschiede bei Winterschläfern als auch Unterschiede zwischen Winterschläfern und Nichtwinterschläfern festgestellt werden (176).

Die meisten Drüsen des endokrinen Systems befinden sich während des Winterschlafs in einem Zustand der Inaktivität, so z.B. Schilddrüse, Nebennieren und Gonaden (2,3,7,88,91). Das braune Fettgewebe, die sogenannte "Winterschlafdrüse", nimmt vor der Hibernation an Masse zu (3,7,91).

3.1.1. Notwendige Bedingungen und Voraussetzungen für Winterschlaf:

Wie schon im vorherigen Abschnitt dargestellt,ist Winterschlaf nur innerhalb eines bestimmten Temperaturbereichs möglich.Extreme Kälte kann als Weckreiz wirken oder eine Gegenregulation in Gang setzen.

Da für den homoiothermen Organismus weniger die Kälte als vielmehr die Nahrungsknappheit des Winters eine lebensbedrohende Gefahr darstellt,sollte man annehmen,daß Nahrungsentzug ein wichtiger auslösender Faktor für Winterschlaf ist.Tatsächlich tragen aber echte Winterschläfer Vorräte zusammen und halten auch in Gefangenschaft trotz Nahrungsangebot Winterschlaf.Andererseits sprechen experimentelle Beobachtungen dafür,daß Hungern die Bereitschaft zum Winterschlaf erhöhen kann (2,S.82 f).

Vor diesen äußeren Faktoren spielt eine innere Bereitschaft zum Winterschlaf die wesentliche Rolle."Die Summe aller endogenen Mechanismen versetzt das Tier in die innere Winterschlafstimmung." (2,S.97).Alle diese Mechanismen, innere Breitschaft und äußere Auslöser sind harmonisch in den Ablauf der Jahreszeiten eingefügt,so daß die einzelnen Faktoren schwer zu trennen sind.Bei Zieseln konnten PENGELLEY u. ASMUNDSON (131,133) einen endogenen circannualen Rhythmus der Winterschlafbereitschaft und des Körpergewichts nachweisen,auch wenn die Tiere künstlich unter völlig konstanten Bedingungen gehalten wurden.Andererseits ist es auch möglich,ein Murmeltier durch künstliche Veränderung der Bedingungen im Sommer in den Winterschlaf zu versetzen,also die Jahreszeiten zu vertauschen (BENEDICT u. LEE,zit.n.2).

Eine weitere wichtige Rolle spielen der Fortpflanzungszyklus und der Funktionszustand der Keimdrüsen:Während Schwangerschaft und Laktationszeit ist die Winterschlafbereitschaft sehr gering (7,134).Kastration verlängert den Winterschlaf (7,S.43).Im Winterschlaf ruht umgekehrt meistens die Funktion der Keimdrüsen (3,S.232f;7,S.43;91).

3.2. Winterschlafähnliche Zustände: Sommerschlaf und tägliche Starre

Unter "Sommerschlaf" oder "Trockenschlaf" ("aestivation") versteht man den lethargischen Ruhezustand, in welchem einige Säugetiere die ungünstige Zeit der Trockenheit in ariden Gebieten überstehen. Nahrungsmangel mehr noch als Wassermangel scheint der Hauptgrund zu sein (12, S.254f). Die hohen Temperaturen der Trockenzeit scheinen keine Rolle zu spielen. Im Gegenteil, Sommerschlaf ist, wie Winterschlaf, erst unterhalb einer bestimmten kritischen Stufe der Umgebungstemperatur möglich. Diese liegt bei Sommerschläfern nur entsprechend höher als bei Winterschläfern, beim Erdhörnchen aus Südrußland bei etwa 22°C (2, S.10f), beim Kreta-Igel bei 20-24°C (79). Vermutlich fallen diese Igel bei brütender Sommerhitze in kühlen, unterirdischen Schlupfwinkeln in den Sommerschlaf (79). Erdhörnchen in Turkestan fallen schon im Juni wegen einsetzender Trockenheit in einen Lethargiezustand, aus dem sie erst im nächsten Frühjahr wieder erwachen. Sommerschlaf geht hier also gleitend in Winterschlaf über (2, S.10f). Die Känguruhmaus (Microdipodops pallidus) aus den Wüstengebieten Nevadas und Kaliforniens, in ihrem natürlichen Lebensraum ein Sommerschläfer, zeigt unter Laborbedingungen typischen Winterschlaf (25). Wie im Winterschlaf gleicht sich auch im Sommerschlaf die Körpertemperatur innerhalb gewisser Grenzen passiv der Umgebungstemperatur an, Puls, Atmung und Grundumsatz sind entsprechend reduziert (2, S.10f; 12, S.254f). Sommerschlaf und Winterschlaf sind also sehr ähnliche, wahrscheinlich homologe Zustände.

Als "tägliche Starre" oder "Tageslethargie" ("daily torpor") bezeichnet man leichtere hypotherme Lethargiezustände, die nur für einige Stunden pro Tag auftreten und äußerlich kaum von normalem Schlaf unterscheidbar sind. Derartige Zustände kommen nach HUDSON (87) bei einer großen Anzahl kleiner Säugetiere vor, und zwar in den gleichen Ordnungen wie Winterschlaf. Durch zeitweilige Senkung der Körpertemperatur wird bei Nahrungsknappheit der Ener-

bedarf verringert (26,87).Tägliche Starre tritt an die Stelle des normalen Schlafes,der Schlaf geht in einen Starrezustand über,in dem die Körpertemperatur absinkt. Äußerlich unterscheidet sich tägliche Starre kaum von normalem Schlaf,deshalb wurde ihr bis jetzt weniger Beachtung geschenkt als dem Winterschlaf.

Sehr anschaulich beschreiben JOHANSEN u. KROG (90) tägliche Starre bei der Birkenmaus in Norwegen im Spätsommer,einem nachtaktiven Nagetier,das über 7 Monate Winterschlaf hält:Am Morgen findet man die Tiere in der typischen eingerollten Winterschlafhaltung,die Körpertemperatur ist auf 20-25°C abgesunken,die Atmung verflacht und unregelmäßig.Auf Störungen reagieren die Tiere mit einer Arousalreaktion und sind in wenigen Minuten voll aktiv.Ungestört steigt die Körpertemperatur langsam an,die Starre geht anscheinend in normalen Schlaf über.Gegen Abend sind die Tiere voll aktiv,ihre Körpertemperatur liegt jetzt bei 37-38°C.In den frühen Morgenstunden versinken sie wieder in die Tageslethargie.Dafür,daß Winterschlaf und tägliche Starre sehr ähnliche,wahrscheinlich homologe Zustände sind, spricht auch,daß es vor dem Eintritt in den Winterschlaf oft zu nächtlichen Hypothermien kommt (3,S.278f).

3.3. Abgrenzung von Winterschlaf gegen ähnliche Erscheinungen:Ruheschlaf,Winterstarre,Winterruhe

Ruheschlaf und Winterschlaf haben viele gemeinsame Merkmale:Beide sind Ruhezustände,die in das aktive Leben eingeschaltet sind,bei beiden sind die Lebensfunktionen herabgesetzt,auch im Ruheschlaf kommt es zu einer,wenn auch leichten Senkung der Körpertemperatur und der Atem- und Pulsfrequenz.EEG-Studien zeigten,daß der Eintritt in den Winterschlaf über den "slow wave sleep" (SWS) geschieht und daß der Anteil des REM-Schlafs am Gesamtschlaf bei sinkender Körpertemperatur immer mehr abnimmt (76).Die Ähnlichkeiten von leichter täglicher Starre und Ruheschlaf sind noch deutlicher als zwischen Winterschlaf und Ruheschlaf (169).Vielfach wird angenommen,daß Ruheschlaf und Winterschlaf echte Homologien darstellen (76,77) und daß sich die Evolution von

"slow wave sleep" und Winterschlaf gemeinsam mit der Evolution der Homoiothermie vollzogen habe (27,76).HELLER (77) nimmt an,daß die gleichen zentralnervösen Zentren an der Steuerung beider Zustände beteiligt seien. KLEITMAN (100,S.321) hingegen sieht wenig Gemeinsamkeiten von Schlaf und Winterschlaf,da die vegetativen und endokrinen Umstellungen des Winterschlafs beim Ruheschlaf fehlten.

Da wechselwarme Tiere nur sehr begrenzte wärmeregulatorische Fähigkeiten besitzen,die weniger metabolisch als über das Verhalten ablaufen,indem ein Ort mit angenehmen Temperaturen aufgesucht wird,fallen sie bei sehr kalten Umgebungstemperaturen zwangsläufig in eine Kältestarre. Dabei haben sie mit den Winterschläfern die große Toleranz gegen Unterkühlung gemeinsam,die bei nichtwinterschlafenden Warmblütern nicht besteht.Der entscheidende Unterschied ist, daß beim Winterschlaf die Wärmeregulation erhalten bleibt und daß ein Winterschläfer durch die Arousalreaktion in relativ kurzer Zeit seinen Körper auf homoiotherme Werte erwärmen kann. "So vereinen die Winterschläfer primitive Eigenschaften ihrer poikilothermen Ahnen"-die Kälteresistenz- "mit hochentwickelten Fähigkeiten,die nur den Homoiothermen zukommen." (EISENTRAUT,2,S.19)

Manche Säugetiere,besonders aus der Ordnung der Raubtiere (Carnivoren),zeigen im Winter eine zurückgezogene,inaktive Lebensweise und ein sehr großes Ruhe- und Schlafbedürfnis. Während dieser sogenannten Winterruhe kommt es nicht zu den für den Winterschlaf so typischen physiologischen Veränderungen,die Körpertemperatur bleibt über 30°C.Die Tiere befinden sich nicht in einem Starrezustand und sind jederzeit sofort erweckbar.Besonders ausgeprägt tritt Winterruhe bei Braunbären (Ursus arctos),Schwarzbären (Euarctos americanus),Waschbären,Dachsen und Stinktieren auf (2,S.19f; 47).Wie Winterschläfer fressen sich auch diese Tiere im Herbst ein Fettpolster an,von dem sie während der Winterruhe zehren können.Die kalte Jahreszeit verbringen sie meist zurückgezogen in ihrem ausgebauten Winterbau und kom-

men nur selten ans Tageslicht.Ein Waschbär kann 2-3 Monate ohne Nahrung auskommen und verliert dabei bis zu 50% seines Gewichtes (2,S.22;47).Die Länge der Winterruhe richtet sich nach Außentemperatur und Witterung (2).Braunbären können im Winterlager auch ihre Jungen zur Welt bringen,ein weiterer Unterschied zum echten Winterschlaf (2,S.21;3,S.42). Nach EISENTRAUT (2,S.22) ist Winterruhe die einzig mögliche Form der thermoregulatorischen Anpassung an den Winter,zu der höhere Warmblüter mit einer hochentwickelten Wärmeregulation fähig sind.Interessant sind in diesem Zusammenhang auch Berichte über Bauern in einigen Gegenden Rußlands,die, wenn die Nahrung knapp ist,sich wochenlang in einem schläfrigen Zustand befinden und nur einmal am Tag für ein karges Mahl aufstehen (66).

3.3.1. Zusammenstellung verschiedener Lethargie- und Ruhezustände:

Bezeichnung	Synonym	Vorkommen	Körpertemperatur	Dauer
Winterschlaf	Hibernation	einige Vögel Monotremata Beuteltiere Insektivoren Fledermäuse Nagetiere	ca 0-+20°C	Monate
Sommerschlaf	Trockenschl. aestivation	wie bei Winterschl. +Primaten (Lemuren)	ca15-25°C	Wochen -Monate
tägliche Starre	Tageslethargie,Torpor	wie bei Winterschl. +Primaten (Lemuren)	ca10-25°C	Stunden
Winterruhe	dormancy	Carnivoren	über 30°C	Monate
Ruheschlaf	Nachtschl.	alle Säugetiere und Vögel	über 35°C	Stunden

3.4. Die Evolution von Winterschlaf

Winterschlafphänomene kommen nur bei wenigen Familien in sechs der neunzehn Säugetierordnungen vor, bei Monotremata (Kloakentieren), Beuteltieren, Insektivoren, Fledermäusen, Rodentia (Nagetieren) und Primaten (87), sowie bei einigen wenigen Vogelarten (78, S.690f).

Beim Ameisenigel (Echidna) aus der Ordnung der Kloakentiere, einem primitiven, eierlegenden Säugetier, das in vielen Merkmalen an Reptilien erinnert und eine unvollkommene Thermoregulation besitzt, wird Winterschlaf und Torpor mit der Fähigkeit zum selbständigen thermogenetischen "arousal" beschrieben (16, 22). Auch bei den australischen und südamerikanischen Beuteltieren, deren Evolution sich seit der Kreidezeit unabhängig von den übrigen Säugetierordnungen vollzog, finden sich unter kleineren, den Nagetieren ähnelnden Arten Winterschläfer (2, S.25f; 3, S.25f; 87).

Zu den primitivsten und urtümlichsten plazentalen Säugetieren, den Insektivoren, die als Stammgruppe aller übrigen plazentalen Ordnungen gelten, gehören die Igel als typische Winterschläfer. Fledermäuse, die während ihres Winterschlafs kopfab von der Decke hängen, werden als "auf einer niedrigen Evolutionsstufe verharrende Säugetiergruppe mit einem einseitigen, jedoch einheitlichen Anpassungstypus" (D. STARCK, zit.n. 13) charakterisiert. In der sehr arten- und erfolgreichen Nagetierordnung findet sich der überwiegende Anteil der typischen Winterschläfer wie Murmeltiere, Ziesel, Hamster, Siebenschläfer, Gartenschläfer. Weit mehr Arten noch zeigen leichtere Torporzustände (2, S.34f; 3, S.26f; 37; 87).

Die primitivsten lebenden Primaten, die Spitzhörnchen (Tupaiidae), bilden ein Bindeglied zwischen Primaten und Insektivoren. Die fossilen Plesiadapiformes aus dem frühen Tertiär dokumentieren nach THENIUS (13) die Abstammung der Primaten von den Insektivoren und lassen auch eine Beziehung zur Wurzelgruppe der Nagetiere vermuten.

Interessant im Hinblick auf die Winterschlafhypothese der Depression sind Beschreibungen von Lethargiezuständen bei Halbaffen. EISENTRAUT (57) berichtet über "tiefe hypo-

thermische Lethargieerscheinungen" bei aus Südostasien stammenden Lorisinae bei Unterkühlungsversuchen im Kühlschrank, was er durch ein unvollkommenes Wärmeregulationsvermögen erklärt. Bei Katzenmakis aus der Familie der Lemuren kommen natürliche Lethargiezustände vor, mit Hypothermien bis 17,5°C (102). Der Fettschwanzmaki speichert vor dem Trockenschlaf größere Mengen Fett in seinem Schwanz (102).

Winterschlaf stellt eine hochspezialisierte Adaptation an bestimmte Umweltbedingungen dar. Insgesamt ist Winterschlaf ein relativ seltenes Phänomen, selbst bei der Nagetierordnung, die die meisten Winterschläfer umfaßt, hält nur ein kleiner Teil der annähernd 1800 Arten Winterschlaf. Das Vorkommen von Winterschlaf bei beiden homoiothermen Wirbeltierklassen, den Säugetieren und den Vögeln, sowie sowohl bei Beuteltieren als auch bei Plazentaliern stellt folgende Hypothesen zur Diskussion:

1. daß Winterschlaf eine stammesgeschichtlich alte, früh erworbene Eigenschaft der Warmblüter ist (37)
2. daß es sich um konvergente Evolution, d.h. um einen polyphyletischen Ursprung handelt (7, S.8)

CADE (37) geht der Frage nach, ob Winterschlaf die Spezialisierung einer schon gut entwickelten, homoiothermen Thermoregulation darstellt, oder das Relikt eines primitiven, noch unvollkommenen Wärmeregulationsvermögens ist. Anhand detaillierter Studien über Phylogenese und Systematik der winterschlafenden Nagetiere zeigt er auf, daß die meisten Nager, die Winterschlaf halten, primitiven, phylogenetisch alten Linien zugeordnet werden können. Er schließt daraus, daß mit der Evolution in Richtung auf konstante Homoiothermie die Fähigkeit zur Toleranz längerer Hypothermie verlorenginge. Torpor bei Nagetieren sei die Manifestation einer primitiven Evolutionsstufe im Sinne einer Beibehaltung der Kältetoleranz.

TWENTE u. TWENTE (167) vertreten für Fledermäuse eine gegenteilige Ansicht, daß nämlich Winterschlaf bei diesen Tieren als Spezialisierung einer schon bestehenden Homoiothermie entstanden sei. HUDSON (86) umschreibt diesen scheinbaren Widerspruch folgendermaßen: Winterschlaf

scheine einerseits ein hochspezialisiertes Phänomen darzustellen mit sehr spezialisierten Regulationsmechanismen für den Eintritt in und das "arousal" aus dem Winterschlaf, andererseits komme er hauptsächlich bei primitiven, den urtümlichen Vorfahren nahe verwandten Säugetieren vor, deren Fähigkeit, hypotherme Körpertemperaturen längere Zeit zu tolerieren, auch eine Eigenschaft der poikilothermen Reptilien sei.

HUDSON (86,87) schlägt eine Hypothese vor, die diesen scheinbaren Widerspruch zwischen primitiven und fortgeschrittenen, spezialisierten Merkmalen beim Winterschlaf und auch dessen konvergente Evolution erklären kann. Eine Anzahl der physiologischen Merkmale von Winterschläfern fänden sich bei vielen neugeborenen Säugetieren: ein gut ausgebildeter anaerober Stoffwechsel mit erstaunlicher Anoxietoleranz, selektives Shunten von Blut, unvollkommene Körpertemperaturregulation und braunes Fettgewebe, das einen großen Anteil an der Thermogenese habe. Der "Bauplan" für Winterschlaf finde sich anscheinend bei vielen jungen Säugetieren im Sinne einer physiologischen Neotenie, eines unvollkommenen Entwicklungszustands. Ein Säugetier brauche "nur" adäquate Kontrolle über diese postnatal vorhandenen, phylogenetisch alten physiologischen Mechanismen zu erlangen, um Winterschläfer zu werden. Dies würde auch die häufige konvergente Parallelentwicklung zum Winterschlaf erklären. Winterschläfer sind meist kleine, primitive Säugetiere mit einer "primitiven" Thermoregulation. Dies erklärt HUDSON (86) dadurch, daß kleine Tiere dazu neigen, neotene Merkmale beizubehalten.

Auch beim menschlichen Neugeborenen kommen die von HUDSON aufgezählten Merkmale des Winterschlafs zum Teil vor: eine noch unvollkommene, "ungeübte" Thermoregulation, braunes Fettgewebe und eine recht leistungsfähige zitterfreie Thermogenese sowie eine gewisse Anoxietoleranz (33,162). Teile jenes "Bauplans" von Winterschlaf tauchen also auch in der menschlichen Ontogenese auf.

Da allerdings Winterschlaf als physiologisches Phänomen

nicht wie morphologische Merkmale bei Fossilien rekonstruierbar ist,ist keine sichere Aussage über das Vorkommen von Winterschläfern unter den Vorfahren der Primaten möglich. Folgende Hinweise erlauben es dennoch,auch beim Menschen eine gewisse physiologische Basis für hibernationsähnliche Phänomene anzunehmen: die Evolution der Primaten aus den Insektivoren,das Vorkommen von Winterschlafphänomenen bei rezenten Insektivoren und auch bei primitiven Primaten (Lemuren),die Ansicht,daß Winterschlaf eine stammesgeschichtlich alte,früh erworbene Eigenschaft der Warmblüter darstellt (37) sowie die Interpretation von Winterschlaf als physiologische Neotenie (86,87).

4. VERGLEICH zwischen endogener Depression und Winterschlaf, gegliedert nach einzelnen Bereichen

4.1.1. Digestive Funktionen bei der endogenen Depression:

Viele depressive Patienten klagen über Appetitlosigkeit und hartnäckige Verstopfung. Oft verlieren sie während der depressiven Phasen an Gewicht. Beobachtungen von NOBEL (122) bei 50 manisch-depressiven und 70 schizophrenen Patienten ergaben, daß es bei der endogenen Depression zu Beginn zu einem Gewichtssturz und beim Abklingen der Phase zu einem Gewichtsanstieg kommt. Die reaktive Depression zeige dieses typische Gewichtsverhalten der endogenen Depression nicht. Beim Abklingen der Phase gehe der Gewichtsanstieg der psychischen Besserung meistens um einige Wochen voraus. Untersuchungen von PRICE (142) ergaben, daß das Körpergewicht von depressiven Patienten im Durchschnitt um 13 kg niedriger ist als bei gleichgroßen und etwa gleichaltrigen Vergleichspersonen. Nach erfolgreicher Behandlung kommt es zu einem deutlichen Ansteigen des Körpergewichts (143). PFLUG (138) berichtet von einer 40-jährigen unipolar depressive Patientin, die in den depressiven Phasen regelmäßig 30 kg Gewicht verliert, während sie im freien Intervall adipös ist.

Häufig sind Klagen über Mundtrockenheit bei depressiven Patienten. Messungen der Speichelsekretion mittels in den Mund eingelegter Streifen ergaben eine ausgeprägte Verminderung bei Depressiven im Vergleich mit Gesunden (48,111, 126,127). Nach klinischer Besserung normalisiert sich die niedrige Speichelsekretion (126,127). GOTTLIEB u. PAULSON (69) fanden in ihrer Longitudinalstudie allerdings keine Unterschiede in der Speichelsekretion bei depressiven Patienten während der Erkrankung und nach Genesung. Die erniedrigte Speichelsekretion ist bei Patienten mit endogenen Depressionen ausgeprägter als bei reaktiven Depressionen (35,111). AMIN u.a. (18) fanden hingegen keine signifikanten Unterschiede in der Speichelsekretion zwischen endogen und neurotisch Depressiven.

Häufig leiden depressive Patienten unter hartnäckiger Obstipation. Der Verdauungsprozeß ist verlangsamt, der

Nahrungsbrei verbleibt länger im Darm als bei Gesunden. Bei 68% der depressiven Patienten sollen Bariumbrei oder Nahrungsreste länger als 5 Tage im Darm retiniert werden, normal sein 24 - 48 Stunden.Bei klinischer Besserung normalisiere sich diese Obstipation (HENRY,1931,zit.n. 66).

4.1.2. Nahrungsaufnahme und Verdauungsfunktion bei Winterschläfern:

In der Vorbereitungsphase für den Winterschlaf horten die Tiere Vorräte,fressen sehr viel und legen sich ein Fettpolster zu.Während der Winterschlafzeit ist die Nahrungsaufnahme sehr gering,auch in den Wachzeiten nach einem "arousal".Alle Tiere nehmen während des Winterschlafs stark an Gewicht ab.Das Körpergewicht und die tägliche Nahrungsaufnahme unterliegen also beim Winterschläfer starken jahreszeitlichen Schwankungen,hohe Nahrungsaufnahme und hohes Gewicht finden sich im Herbst,das niedrigste Körpergewicht zu Beginn des Frühjahrs (7,S.20f).

Der Verdauungstrakt ist während des Winterschlafs völlig inaktiv.In histologischen und physiologischen Untersuchungen wurde eine starke Involution der Speicheldrüsen, des exokrinen Pankreas und der Drüsen der Magen- und Darmschleimhaut beobachtet.Die Salzsäure- und Pepsinproduktion des Magens sistiert,dafür wird vermehrt Schleim produziert. Gewicht und Proteingehalt des Darmes und des Pankreas sind im Winterschlaf vermindert.Nach Beendigung des Winterschlafs wird der Verdauungstrakt wieder aktiv (3,S.166f,7,S.23).

4.1.3. Vergleich: Digestive Funktionen:

Auf diesem Gebiet zeigen sich einige auffällige Ähnlichkeiten zwischen endogener Depression und Winterschlaf. Appetitlosigkeit und Gewichtsverlust während einer depressiven Phase sind vergleichbar mit Hypophagie und Gewichtsverlust im Winterschlaf.Während der Hibernation kommt es zu einer völligen Involution und Inaktivität des gesamten Verdauungstraktes und der digestiven Drüsen.Eine Minderaktivität des Verdauungstraktes besteht zum Teil auch bei

der endogenen Depression:Obstipation,verlängerte Magen-Darm-Passage und verminderte Speichelsekretion.Ob bei der endogenen Depression auch die Funktion anderer digestiver Organe und Drüsen reduziert ist,z.B. des Magens oder des Pankreas,ist nicht bekannt.

4.2.1. Sexualfunktion in der endogenen Depression:

Die erotische Ansprechbarkeit,die sexuelle Erlebnisfähigkeit,Libido und Potenz sind bei der endogenen Depression oft vermindert oder erloschen.Gelegentlich,wenn auch nicht häufig,tritt im Zusammenhang mit einer Depression auch eine Amenorrhoe auf (153).

Es gibt kaum Hinweise auf gestörte Sekretion der Sexualhormone bei Depressiven.Plasma- und Urintestosteronspiegel bei depressiven Männern lagen in normalen Grenzen (153).Eine Studie fand eine verminderte Sekretion von luteinisierendem Hormon (LH) bei unipolar depressiven Frauen nach der Menopause im Vergleich zu gesunden postmenopausalen Frauen (153).

Endogene Depressionen kommen bei Frauen häufiger vor als bei Männern,das Geschlechtsverhältnis beträgt etwa 7 : 3 (172).Besonders häufig scheinen depressive Phasen bei Frauen in Zeiten der endokrinen Umstellung aufzutreten, nach einer Geburt,vor der Menstruation,in der Menopause und im Zusammenhang mit der Einnahme oraler Kontrazeptiva (119, 171).

Ein bekanntes Beispiel hierfür ist die Wochenbettpsychose,das Auftreten einer psychotischen Phase bei Frauen nach Entbindung (21,120,128).Nach KENTZOS (120) sind Wochenbettpsychosen in der Mehrzahl der Fälle atypische phasische Psychosen,oft aber auch manische oder endogen-depressive Psychosen.Zwischen Patientinnen mit Wochenbettpsychosen und solchen mit endogenen Psychosen bestehen hinsichtlich der familiären Belastung sowie früherer und späterer psychotischer Episoden keine Unterschiede.Bei entsprechender anamnestisch faßbarer Disposition ist die Wahrscheinlichkeit.6 Monate nach einer Geburt in eine psychotische Phase zu geraten,dreimal größer als 6 Monate nach einem beliebi-

gen Stichtag (120).Von 713 manisch-depressiven Frauen erkrankten 8 in der Graviditat,20 im Wochenbett und 4 nach Abort (21).Wochenbettpsychosen zeigen sogar einen jahreszeitlichen Verteilungsmodus mit zwei Häufigkeitsgipfeln, so wie man ihn bei den endogenen Depressionen findet (120). MENTZOS (120) vermutet,daß die tiefgreifende hormonelle Umstellung bei der Auslösung von Wochenbettpsychosen eine Rolle spielt.

Auch der normale Menstruationszyklus hat einen Einfluß auf die Stimmung bei Frauen.Ein prämenstruelles Syndrom mit innerer Unruhe,depressiver Stimmungslage,Kopfschmerzen und ähnlichen Symptomen soll bei 70- 80% der gesunden Frauen in mehr oder weniger ausgeprägter Form vorkommen (171). Anscheinend gibt es auch eine Korrelation zwischen Zyklusstadium und Auftreten schwererer depressiver Störungen. Untersuchungen von SRADJ (163) in Tübingen zeigten,daß behandlungsbedürftige Depressionen in der zweiten,postovulatorischen Zyklushälfte viermal häufiger auftreten als in der ersten.

Auch im Zusammenhang mit der Einnahme oraler Kontrazeptiva kann es zu leichteren Stimmungsveränderungen kommen (106,171).

Im Klimakterium treten häufig vegetative und psychische Störungen auf,die sich in Hitzewallungen,Abnahme der Leistungsfähigkeit,Stimmungslabilität und anderen Symptomen zeigen.Depressive Störungen,die erstmalig nach der Menopause auftreten,werden häufig als eigenständiges Krankheitsbild beschrieben und unter der Diagnose Involutionsdepression eingeordnet (171).Mehrere Studien,die bei WEISSMAN u. KLERMAN (171) zusammengefaßt sind,zeigen aber eindeutig,daß das Risiko,während der Menopause an einer Depression zu erkranken,nicht größer ist als in anderen Lebensaltern.So komme es in der Menopause zwar häufig zu leichteren,vorübergehenden vegetativen und psychischen Störungen,es gebe aber wenig Hinweise auf eine Häufung schwerer Depressionen in diesem Lebensabschnitt der Frau.

4.2.2. Sexual- und Gonadenfunktion im Winterschlaf:

Das Gewicht und der Funktionszustand der Reproduktionsorgane sowie das Reproduktionsverhalten unterliegen bei Winterschläfern ausgeprägten jahreszeitlichen Schwankungen. Während des Winterschlafs sind die Gonaden inaktiv. Die Spermatogenese sistiert, die Sekretion der Gonadotropine aus der Hypophyse geht zurück, die testosteronbildenden Leydigschen Zwischenzellen und die östrogenbildenden Follikelzellen des Ovars zeigen eine Involution (3, S.232f, 7, S.43, 91). Die Ansicht LANGEs (105, S.216), daß die Tiere im Winterschlaf trächtig sein können, trifft nur für die Winterruhe bei Carnivoren zu, nicht aber für echte Winterschläfer.

Die Bereitschaft, Winterschlaf zu halten, ist während des Östrus, der Gravidität und der Laktationszeit sehr gering (7, S.43). Kastration hingegen verlängert die Zeit, in der das Tier Winterschlafbereitschaft zeigt (7, S.43). Nach Untersuchungen von PENGELLEY u. ASMUNDSON (134) stellen Schwangerschaft und Laktationszeit in der circannualen Periodizität des Winterschlafs "Zeitgeber" dar, die einem zu frühen Eintritt in den Winterschlaf entgegenwirken. Im Frühjahr nach dem "arousal" tritt eine Reaktivierung der Gonaden ein.

Weibliche Goldmantelziesel verbringen mehr Tage im Winterschlaf als männliche. Bei Männchen kommt es unter künstlichen Laborbedingungen siebenmal häufiger zum Ausbleiben des Winterschlafs in einem Jahr als bei Weibchen (136). Für einen intensiveren Winterschlaf der Weibchen sprechen auch Beobachtungen beim kalifornischen Ziesel, nach denen der Anteil der mit Fallen gefangenen Weibchen im Winter stark zurückgeht (3, S.10). Beim Schwarzbären scheinen überhaupt nur die Weibchen Winterruhe zu halten (3, S.42).

4.2.3. Vergleich: Sexualfunktion:

Sowohl Winterschlaf als auch die endogene Depression gehen einher mit einer verminderten bzw. erloschenen Sexualfunktion: einerseits Involution der reproduktiven Organe und völliges Erliegen der Sexualfunktion im Winter-

schlaf, andererseits verminderte erotische Ansprechbarkeit, Libido- und Potenzstörungen bei der endogenen Depression. Allerdings konnte bei der endogenen Depression eine Minderfunktion der Keimdrüsen z.B. in Form endokriner Abnormitäten kaum nachgewiesen werden (153). Dagegen kommt es im Winterschlaf zum völligen Erliegen der Funktion aller reproduktiven Organe.

Eine stärkere Betroffenheit des weiblichen Geschlechts, wie sie bei der endogenen Depression besteht, wurde auch bei den darauf untersuchten Arten von Winterschläfern nachgewiesen.

Die Bereitschaft, in den Winterschlaf zu fallen, ist stark abhängig vom reproduktiven Zyklus. Östrus, Schwangerschaft und Laktation sind mit Winterschlaf nicht vereinbar. Nach PENGELLEY u. ASMUNDSON (134) sind reproduktive Vorgänge als eine Art "Zeitgeber" an der Synchronisation der circannualen Periodizität des Winterschlafs beteiligt. Eine vergleichbare Abhängigkeit vom jeweiligen Funktionszustand der Sexualorgane besteht anscheinend auch bei der endogenen Depression. Eine depressive Phase tritt bei entsprechend disponierten Frauen häufiger im Anschluß an eine Schwangerschaft als während dieser auf, und anscheinend auch häufiger in der zweiten, postovulatorischen Zyklushälfte als in der ersten (163). Dagegen scheint eine Häufung depressiver Phasen in der Menopause nicht zu bestehen (171).

4.3.1. Genetik der endogenen Depression:

Die endogene Depression gilt als ein Musterbeispiel einer Erberkrankung. Das Morbiditätsrisiko beträgt für Verwandte ersten Grades etwa 10- 20%. Bei eineiigen Zwillingen sind 70% konkordant erkrankt, bei zweieiigen 20% (180). ANGST (19) vermutet, daß es sich um einen dominanten Erbgang mit geringer Penetranz handelt. Demnach müssen neben einer genetischen Disposition peristatische Faktoren bei der Ätiologie der endogenen Depression beteiligt sein.

4.3.2. Genetik beim Winterschlaf:

Über die Genetik beim Winterschlaf wurden einige interessante Experimente und Beobachtungen angestellt. CHAFFEE (43) fand, daß innerhalb einer genetisch relativ homogenen Population von Goldhamstern eine große individuelle Variabilität in der Winterschlafbereitschaft besteht. Durch Selektion gelang ihm die Züchtung zweier Enkelpopulationen, von denen die eine zu 74%, die andere nur zu 25% Winterschlaf hielt. Aus diesen Ergebnissen leitet CHAFFEE die Vermutung ab, daß Winterschlaf nur durch wenige Genloci festgelegt wird. Dies würde erklären, warum sich nahe verwandte Arten in der Fähigkeit, Winterschlaf zu halten, unterscheiden, bzw. warum Winterschlaf nur bei jeweils wenigen Arten einer Ordnung vorkommt.

HILL (80) untersuchte die Verwandtschaftsverhältnisse innerhalb einer Population von Peromyscus leucopus-Mäusen, wobei von 17 Tieren 7 Individuen tägliche Starre zeigten, und fand bei 6 dieser Tiere Verwandtschaftsverhältnisse im Sinne einer Mutter-Tochter- oder Geschwisterbeziehung.

HUDSON (87) erklärt die Tatsache, daß oft nur ein Teil einer Population tägliche Starre zeigt, damit, daß dies einer Population die jeweils optimale Anpassung an verschiedene klimatische Bedingungen ermögliche und damit das Überleben der Population als Ganzes sichere, da jeweils die Individuen überleben, die mit oder ohne tägliche Starre jeweils optimal an die Umweltbedingungen angepaßt sind. Dies würde bedeuten, daß die Bereitschaft zu Winterschlaf und zu täglicher Starre genetisch festgelegt ist, und daß große individuelle Unterschiede in der Ausprägung und in der Penetranz dieser Eigenschaften bestehen.

4.3.3. Vergleich: Genetik:

Bei der endogenen Depression ist anscheinend eine erbliche Anlage mit unterschiedlicher Penetranz vorhanden, die möglicherweise einem dominanten Erbgang folgt. Darüber hinaus müssen an der Manifestation einer Erkrankung aber noch andere nichtgenetische Zusatzfaktoren wie Erschütterun-

gen psychischer und somatischer Art beteiligt sein.

Auch die Möglichkeit zum Winterschlaf ist erblich festgelegt und findet sich oft nur bei einem Teil einer Population und kann durch Züchtung beeinflußt werden. Die Realisation des Winterschlafs bedarf ebenfalls noch zusätzlicher Faktoren, wie bereits ausführlich dargestellt wurde.

4.4.1. Kohlenhydrat- und Fettstoffwechsel bei der endogenen Depression:

Schon lange bekannt und immer wieder beschrieben ist eine verminderte Glucosetoleranz bei Melancholie (54,142, 143,152). PRICE (142,143) fand mit dem parenteralen Glucosetoleranztest eine hochsignifikant schlechtere Glucosetoleranz bei Melancholiepatienten im Vergleich zu gesunden Kontrollen. Die gefundenen Werte lagen an der oberen Grenze eines leichten Diabetes. DIEBOLD (54) stellte erhöhte Nüchternblutzuckerwerte bei endogen Depressiven in der Phase im Vergleich zu Schizophrenen und Neurotikern fest. ROMMELSPACHER (152) benutzte den oralen Cortison-Glucose-Toleranztest, bei dem als Prämedikation Cortison gegeben wird, um den Einfluß des unterschiedlich hohen endogenen Glucocorticoidspiegels auf die Glucosetoleranz auszuschalten. Er fand mit dieser Methode wenig signifikante Unterschiede in der Glucosetoleranz zwischen endogen Depressiven und Gesunden. Lediglich der 30-Minutenwert ergab statistisch signifikante Differenzen.

Die Pathogenese der verminderten Glucosetoleranz bei der endogenen Depression ist unbekannt. Man diskutiert (54,142,143,152):

1. körperliche Inaktivität und verminderte Nahrungsaufnahme, denn auch Fasten führt zu einer verminderten Glucosetoleranz
2. eine zentrale Störung der Blutzuckerregulation in den vegetativen Zentren des Hypothalamus
3. einen genetischen Zusammenhang zwischen Diabetes und Melancholie
4. eine vermehrte Ausschüttung von Adrenalin und Cor-

tisol,die beide zu einer Erhöhung des Blutzuckerspiegels beitragen

5.einen inhibitorischen biochemischen Faktor

BRANDRUP (31) fand bei manisch-depressiven Patienten einen signifikant höheren Triglyceridspiegel als bei Gesunden.

Interessant im Hinblick auf den Vergleich mit Winterschlaf wäre zu wissen,ob es bei der endogenen Depression zu einer Erniedrigung des Grundumsatzes kommt.LANGE (105, S.213) schreibt,daß"eine Tendenz zu niedrigeren Werten des Grundumsatzes häufig gefunden werde".FRANCK (66,S.60) zitiert FARR (1924) und HENRY (1928),die bei Depressiven eine leichte Verschiebung des Grundumsatzes nach unten und bei manischen nach oben fanden.Neuere Untersuchungen zu diesem Problem waren nicht zu finden.

4.4.2. Stoffwechsel im Winterschlaf:

Der biologische Wert des Winterschlafs liegt vor allem auch in der Energieersparnis.Dementsprechend ist der Grundumsatz stark erniedrigt,da der Energieaufwand zur Aufrechterhaltung einer homoiothermen Körpertemperatur wegfällt, und da die Stoffwechselprozesse bei niedrigerer Körpertemperatur verlangsamt ablaufen.Ein kleiner Winterschläfer reduziert seinen Grundumsatz um 99%,ein größeres Tier in der Winterruhe,z.B. der Bär,um 50-70%.Auch beim wachen Winterschläfer ist der Grundumsatz im Winter niedriger als im Sommer,wahrscheinlich wegen der niedrigeren Körpertemperatur auch im aktiven Zustand und wegen der größeren Trägheit und Schläfrigkeit im Winter.Beim "arousal" aus dem Winterschlaf ist der Grundumsatz enorm gesteigert,da der Körper aktiv wiedererwärmt wird (7,S.28f).

Die winterschlafenden Tiere beziehen ihren Energiebedarf aus körpereigenen Fettreserven,da sie während des Winterschlafs kaum Nahrung zu sich nehmen.In der Vorbereitungszeit des Winterschlafs überwiegen Hyperphagie und Fetteinlagerung,im Winterschlaf Hypophagie und Lipolyse.

Der respiratorische Quotient (R.Q.) liegt während des Winterschlafs bei 0,7, was typisch für reine Fettverbrennung ist (176). Serumlipide, freie Fettsäuren und Choesterin sind im Winterschlaf erhöht. Die Enzyme sind in ihrer Aktivität an den lipolytischen Stoffwechsel adaptiert. Während des "arousals" kommt es zu einer explosiven Lipolyse und zu einer starken Steigerung des Metabolismus durch die hauptsächlich im braunen Fettgewebe ablaufende zitterfreie Thermogenese, die zur schnellen Wiedererwärmung des Körpers führt (7, S.31+50f).

In der Vorbereitungsphase zum Winterschlaf wird auch vermehrt Glykogen in den Geweben eingelagert. Die Glucoseutilisation ist im Winterschlaf stark reduziert. Die Blutzuckerwerte wurden meist erniedrigt, aber auch unverändert oder erhöht gefunden (3, S.155f; 7, S.31f; 88).

Histologische Untersuchungen des Pankreas ergaben bei manchen Spezies eine Verminderung der insulinbildenden B-Zellen (3, S.240; 7, S.42; 88). Der Insulinspiegel beim Igel ist im Winterschlaf erniedrigt und in der Vorbereitungszeit und während des "arousals" erhöht (88). Die Ursachen für die normoglykämischen, hypoglykämischen und hyperglykämischen Phasen im Winterschlaf sind komplex, da mehrere Mechanismen eine Rolle spielen (7, S.33). Die Befunde über Blutzuckerspiegel im Winterschlaf ergeben also ein widersprüchliches, uneinheitliches Bild.

4.4.3. Vergleich: Stoffwechsel:

Die starke Senkung von Körpertemperatur und Grundumsatz ist das wesentliche Kennzeichen des Winterschlafs. Bei der endogenen Depression gibt es keine dazu vergleichbaren Veränderungen.

Die am häufigsten untersuchte Abweichung im Kohlenhydrat- und Fettstoffwechsel bei der endogenen Depression ist eine verminderte Glucosetoleranz. Untersuchungen über Blutzucker- und Insulinspiegel sowie Aktivität des endokrinen Pankreas beim Winterschläfer haben zu einem widersprüchlichen, uneinheitlichen Bild geführt, so daß sich hier

wenig Parallelen ergeben.

Im Winterschlaf wird der minimale Stoffwechsel durch Fettverbrennung unterhalten (176),es kommt zu einem Anstieg der Serumlipide.Die Stoffwechsellage im Winterschlaf ähnelt somit in gewisser Hinsicht einem Hungerstoffwechsel oder auch einer diabetischen Stoffwechsellage,wo es auch zur vermehrten Freisetzung und Verbrennung von Fettsäuren kommt.Hier könnte man eine Parallele zu den Stoffwechselveränderungen bei der endogenen Depression sehen.Auch hier wurde ein erhöhter Serumtriglyceridspiegel gefunden (31).Außerdem wird als Ursache für die verminderte Glucosetoleranz bei der endogenen Depression unter anderem die Hypothese diskutiert,daß diese im Zusammenhang mit der verminderten Nahrungsaufnahme stünde,da auch Fasten zu einer Verminderung der Glucosetoleranz führen könne.Dieser Vergleich mit einem Hungerstoffwechsel bzw. mit einer diabetischen Stoffwechsellage bei der endogenen Depression läßt ebenfalls,allerdings triviale,Parallelen zum Stoffwechsel im Winterschlaf sehen.

4.5.1. Endokrinologie bei der endogenen Depression:

Häufig studiert und beschrieben werden Abnormitäten im Zusammenhang mit der Nebennierenrindensekretion.Diese steht unter dem Einfluß des Hypothalamus-Hypophysensystems.Der Hypothalamus sezerniert Corticotropin releasing factor (CRF) über ein Pfortadersystem in den Hypophysenvorderlappen.Dort wird unter dem Einfluß von CRF corticotropes Hormon (ACTH) freigesetzt,das die Cortisolsekretion der NNR stimuliert. Die CRF-Freisetzung unterliegt einer zentralnervös gesteuerten Tagesrhythmik.Streß und andere zentralnervöse Faktoren steigern die CRF-Freisetzung,Cortisol und exogen zugeführtes Dexamethason hemmen sie durch einen Rückkopplungsmechanismus.

Depressive Patienten zeigen eine höhere Cortisolsekretion als Gesunde (39,40,59,115,118,119,153).Beim Dexamethason-Hemmtest wird die Cortisolsekretion bei endogen Depressiven im Gegensatz zu gesunden Kontrollen seltener vollständig unterdrückt (32,41,42,70,84,160).Dexamethason hemmt norma-

lerweise durch einen Rückkopplungsmechanismus die Freisetzung von Corticotropin releasing factor (CRF) aus dem Hypothalamus und von ACTH aus der Hypophyse und damit die Sekretion von Cortisol aus der Nebenniere. CARROLL u.a. (42) fanden einen abnormen Dexamethasontest bei 40% der endogenen, aber nur bei 2% der neurotischen und reaktiven Depressionen. Differentialdiagnostisch scheint ein abnormer Dexamethason-Hemmtest also eher für die endogene Form einer Depression zu sprechen. Nach Abklingen der depressiven Phase normalisiert sich der Dexamethason-Hemmtest (70), wobei nach neueren Befunden von HOLSBOER u.a. (84) die Normalisierung des Dexamethason-Hemmtests der klinischen Genesung um durchschnittlich 3,4 Wochen vorausgeht.

Das normale Tagesmuster der Cortisolsekretion ist bei der endogenen Depression verändert (39,115,119,145,153). Beim Gesunden hat die Cortisolsekretion ihr Maximum am Morgen und ihr Minimum am späten Abend und in der Nacht. Depressive Patienten zeigen eine vermehrte Cortisolsekretion auch abends und nachts.

Die abnorm hohe Cortisolsekretion bei der endogenen Depression kann nicht ausschließlich Folge von unspezifischem Streß oder Angst sein, da sie auch bei apathischen und bei schlafenden Patienten nachzuweisen ist, und da sie in dieser Weise spezifisch bei der endogenen Depression, nicht aber bei anderen Formen der Depression auftritt (32,40,59,115,119,153). Man nimmt heute an, daß es sich um eine Störung der CRF-Sekretion auf hypothalamischer Ebene handelt. Die abnorme Cortisolsekretion könnte eine Störung der hypothalamischen Neurotransmitter widerspiegeln (40,59,115,118,119,153).

Als weitere Untersuchungsmöglichkeit der Cortisolsekretion bei Depressionen hat man Stimulationstests herangezogen. Insulin-induzierte Hypoglykämie stimuliert durch CRF-Freisetzung die Cortisolsekretion. Bei endogenen Depressionen zeigt sich eine verminderte Cortisol-Antwort auf Insulin (40,118,137). PEREZ-REYES (137) fand dagegen bei neurotisch Depressiven eine vermehrte Freisetzung. Bei der endogenen Depression zeigt sich auch eine erniedrigte Cor-

tisol-Antwort nach Methylamphetamingaben (118).Es handelt sich bei diesen Stimulationstests aber um Einzelbefunde.Andere Stimulationstests (Lysin-8-Vasopressin,Pyrogene,Metyrapon) ergaben keine Abweichungen bei Depressiven (40).

Nur wenige,unsystematische Studien haben ACTH direkt bestimmt.Es wurde bei Depressiven zum Teil erhöht gefunden (40).

Auch über die Sekretion des Mineralocorticoids Aldosteron bei der endogenen Depression liegen nur unbefriedigende Untersuchungen vor.In einer Studie wurde bei zwei manisch-depressiven Patienten ein abnormer Abfall der Aldosteronsekretion bei negativer Natriumbilanz beim Übergang von der Manie zur Depression gefunden.In einer anderen Untersuchung wurde bei vier manisch-depressiven Patienten eine zu niedrige Aldosteronproduktion auf Reninstimulation festgestellt (40).

Weiterhin wurden bei Depressiven Abnormitäten in der Ausschüttung des hypophysären Wachstumshormons STH beschrieben. Blutzuckerabfall,einige Aminosäuren,Streß sowie einige Pharmaka stimulieren die STH-Freisetzung (59,153).Bei depressiven Patienten bewirkt Insulin-induzierte Hypoglykämie eine geringere STH-Stimulation als bei Gesunden (40,59,118,119,153). Bei reaktiven und neurotischen Depressionen soll die STH-Antwort auf Insulin im Gegensatz zu endogenen Depressionen normal sein (40,118).

Auch bei Stimulation durch L-DOPA,Amphetamin oder Desimipramin soll die STH-Freisetzung bei endogen Depressiven vermindert sein (104,118).Allerdings sind diese Ergebnisse nicht so eindeutig wie bei der Insulin-induzierten Hypoglykämie, z.B. fanden andere Autoren keinen Unterschied in der STH-Ausschüttung nach L-DOPA zwischen Depressiven und Gesunden (40,59,119).

Im Tiefschlaf,den Stadien 3 und 4 des Schlafes,kommt es zu einer starken STH-Ausschüttung.Bei depressiven Patienten soll diese vermehrte STH-Ausschüttung fehlen,zumal der Tiefschlaf bei Depressiven ohnehin gestört ist (40,117).

Die STH-Freisetzung wird hypothalamisch durch STH-RF (releasing factor) und Somatostatin (inhibiting factor) gesteu-

ert.Sie unterliegt vielen endogenen und exogenen Einflüssen,Alter,Geschlecht,Blutzuckerspiegel und Ovarialfunktion, so daß eine veränderte STH-Sekretion nur schwer zu interpretieren ist (40).Möglicherweise reflektieren diese Abnormitäten in der STH-Sekretion eine Störung der hypothalamischen Neurotransmitter bei der endogenen Depression,ähnlich wie es für die Cortisolsekretion angenommen wird (104,118).

Untersuchungen der Schilddrüsenfunktion bei depressiven Patienten haben keine eindeutigen Ergebnisse geliefert.Die Sekretion von TRH (thyreotropin releasing hormone),TSH und Thyroxin scheint bei der endogenen Depression nicht verändert zu sein (59,119,153).Allerdings ergaben mehrere Studien,daß die TSH-Antwort auf TRH-Infusion bei endogenen Depressionen erniedrigt ist (59,99,110,112).Dieser Befund soll sich nach Abklingen der Depression normalisieren (99).LOOSEN u.a. (112) fanden eine positive Korrelation zwischen Cortisolspiegel und verminderter TSH-Antwort auf TRH. Da Cortisol auch beim Gesunden die TSH-Antwort auf TRH hemmt,könnte dieser Stimulationstest durch die erhöhte Cortisolsekretion bei Depressiven beeinflußt sein.

Eine Studie fand bei Depressiven höhere Prolaktinspiegel als bei Gesunden (153).Prolaktin wird bei Streß,im Schlaf und in der Laktationszeit vermehrt ausgeschüttet.Die hypophysäre Prolaktinsekretion wird durch Dopamin inhibiert (59). Ein erhöhter Prolaktinspiegel bei Depressionen könnte eine Folge von unspezifischem Streß sein,oder auch Ausdruck einer hypothalamischen Störung (59).

WIRZ-JUSTICE u. RICHTER (177) wiesen biochemische Jahresrhythmen bei gesunden Individuen für folgende Parameter nach:Tryptophan im Plasma,Serotonin in den Thrombozyten,MAO-Aktivität in den Thrombozyten,Proteingehalt der Thrombozyten,Dopaminhydroxylase,Plasmamelatonin- und Prolaktinspiegel.Die Autoren sehen diese biochemischen Jahresrhythmen bei Gesunden im Zusammenhang mit der jahreszeitlichen Häufung affektiver Erkrankungen.Interessant für den Vergleich mit Winterschlaf wären die endokrinen Jahresrhythmen bei Depressiven.Entsprechende Untersuchungen scheinen aber nicht vorzuliegen.

4.5.2. Endokrinologie im Winterschlaf:

Das endokrine System der Winterschläfer weist einen deutlichen jährlichen Aktivitätszyklus auf. Im Herbst und zu Beginn des Winterschlafs läßt sich eine fortschreitende Involution der meisten endokrinen Drüsen, so von Hypophyse, Gonaden, Schilddrüse und Nebennieren, beobachten. Teilweise läßt sich diese Involution als passive Folge der Hypothermie erklären, teilweise hat sie eine aktive Funktion in der Vorbereitung des Winterschlafs (88). Bereits im Verlauf des Winterschlafs kommt es dann zu einer langsamen Reaktivierung dieser Organe (7, S.41f). Viele Fragen, die die Rolle des Endokriniums vor und während des Winterschlafs betreffen, sind noch ungeklärt. In der Literatur zeigen sich häufig beträchtliche Widersprüche. Ein Grund hierfür sind Unterschiede in der Physiologie des Winterschlafs zwischen den einzelnen Spezies (88,91).

Im Spätsommer und im Herbst, zu Beginn des Winterschlafs, zeigt die Schilddrüse histologisch in den meisten Fällen eine Involution, d.h. eine Abnahme der Zellhöhe des Drüsenepithels und eine Zunahme des Kolloidgehalts. Später, noch vor dem endgültigen "arousal" aus dem Winterschlaf, kommt es zu einer langsamen Reaktivierung der Drüse infolge vermehrter Aktivität der basophilen TSH-bildenden Zellen der Hypophyse. Allerdings kann die Schilddrüse auch während des ganzen Winterschlafs aktiv bleiben, ohne daß dies zum "arousal" führen würde (3, S.235f; 7, S.41; 88). Untersuchungen von DEMENEIX u. HENDERSON (53) bei Zieseln sowie von YOUNG u.a. (179) beim Waldmurmeltier fanden im Winterschlaf sehr viel höhere Schilddrüsenhormonspiegel als im Frühjahr und im Sommer. Dies erklärt sich teilweise aus einer verlangerten Plasmahalbwertszeit von Thyroxin im Winterschlaf infolge verlangsamter Abbauraten (53,88). Außerdem fanden YOUNG u.a. (179) einen höheren Anteil von proteingebundenem T3 im Winterschlaf als im Frühjahr, so daß die freien Schilddrüsenhormone im Winterschlaf sogar erniedrigt waren. Die Autoren schließen daraus, daß T3 und T4 während des Winterschlafs in proteingebundener Form im Blut gespeichert und beim "arousal" schnell freigesetzt

werden können,um ihre stoffwechselsteigernde Wirkung zu entfalten.In ihrer Übersichtsarbeit versuchen HUDSON u. WANG(88), die interspezifischen Differenzen in der Schilddrüsenfunktion im Winterschlaf auf Adaptation an unterschiedliche ökologische Bedingungen zurückzuführen.So soll beim Gartenschläfer,der an vor Kälte relativ ungeschützten Stellen überwintert,die Schilddrüse aktiv bleiben,um so durch ausreichende Thermogenese den Körper vor zu tiefen Temperaturen zu schützen.Bei Tieren,die in relativ geschützten Bauten überwintern und bei Sommerschläfern werde hingegen die stoffwechselsteigernde Wirkung des Thyroxins nicht benötigt.Hier stellten die inaktive Schilddrüse und eine niedrige endogene Wärmeproduktion eine sinnvolle Adaptation dar.

Auch die Nebennierenrinde unterliegt jahreszeitlichen Schwankungen in Größe und Aktivität.Im Winterschlaf ist die äußere Schicht,die Aldosteron-bildende Zonula glomerulosa vergrößert und wahrscheinlich aktiver als im Sommer (3,S.243f; 7,S.44).Die höhere Konzentration von Aldosteron in der Nebenniere,die erhöhte renale Ausscheidung von Aldosteron,die Größe der Zellkerne der Zonula glomerulosa und die Vergrößerung des juxtaglomerulären Apparats sprechen für eine erhöhte Aktivität des Renin-Aldosteron-Systems während des Winterschlafs.Die erhöhte Aldosteronsekretion dient wahrscheinlich dazu,der durch Hypothermie gestörten Elektrolytbalance entgegenzuwirken,da bei Hypothermie vermehrt Kalium aus den Zellen austritt (7,S.11+44).

Die inneren Schichten der Nebennierenrinde,die Zonula fasciculata und reticularis,sezernieren hauptsächlich Glucocorticoide.In der Vorbereitungsphase im Herbst zeigen diese Schichten verstärkte Aktivität,während des Winterschlafs Zeichen der Involution,gegen Ende der Winterschlafzeit nimmt ihre Aktivität wieder zu (3,S.243f;7,S.44;91).

Messungen des Glucocorticoidspiegels bei Winterschläfern ergaben ein uneinheitliches Bild.BOULOUARD (30) bestimmte beim Igel im Winterschlaf einen Plasmaspiegel von 17-OHCS von 8,8 µg/100 ml und von "Corticosteron" von 7,6 µg%,im Wachzustand im März betrugen diese Werte 14,3µg% bzw.

10,4 µg%.Beim Gartenschläfer fand BOULOUARD (30) einen ausgeprägten jahreszeitlichen Zyklus des Corticosteronspiegels mit einem Maximum von 64 ug% im Juli-August und einem Minimum von 25 ug% im Oktober.Diese Werte schienen unabhängig von den äußeren Bedingungen zu sein,in denen sich die Tiere befanden.Bei winterschlafenden und bei gerade aus dem Winterschlaf erwachten Gartenschläfern bestimmte BOULOUARD (30) annähernd gleich hohe Plasmacorticosteroidspiegel.RATHS u. KULZER (7,S.44) berichten,daß im Herbst die 17-OHCS-Konzentration im Plasma ansteigt,während des Winterschlafs erniedrigt ist und gegen Ende des Winterschlafs im Frühjahr wieder ansteigt.Dies ergibt eine gute Korrelation zum histologischen Bild.Beim Gartenschläfer ändert sich auch das Verhältnis von Cortisol zu Corticosteron während des Winterschlafs (BOULOUARD,zit. n. 7,S.45).

Während des "arousals" steigt die Aktivität der Adenohypophyse und auch der ACTH-produzierenden Zellen an (7, S.45).Bei Zieseln sollen die periodischen Schwankungen des 11-OHCS-Blutspiegels im Zusammenhang mit den "arousals" stehen (88).BOULOUARD (30) vermutet,daß die Glucocorticoidaktivität im Winterschlaf sich proportional zur Intensität des katabolen Stoffwechsels verhält.Da während des Winterschlafs der Verbrauch der Reserven verlangsamt ablaufe,sei der Glucocorticoidspiegel dann erniedrigt.Umgekehrt komme es während des "arousals" zu einer starken Steigerung des Stoffwechsels und damit zu einer vermehrten Glucocorticoidausschüttung.

Glucocorticoide scheinen in der Physiologie des Winterschlafs eine wichtige Rolle zu spielen.Dies ergibt sich aus folgenden Untersuchungen: Ameisenigel,die kein braunes Fettgewebe besitzen (7,S.46) und bei denen die NNR entfernt wurde,fielen zwar in einen lethargieähnlichen Zustand mit Senkung ihrer Körpertemperatur,starben aber nach zwei Tagen (23).Normalerweise zeigen Ameisenigel natürlichen Winterschlaf und Torpor (16,22).Hamster,die nicht kälteadaptiert sind,sterben innerhalb von 24 Stunden,wenn ihre Körpertemperatur artifiziell auf 7-8°C gesenkt wird.Es kommt zu ei-

ner Erschöpfung des Leberglykogens und der Blutglucose.Kälteadaptierte Hamster hingegen können in einen normalen Winterschlaf fallen.Behandelt man die nicht an den Winterschlaf adaptierten Hamster mit Cortison,so können sie eine künstliche Hypothermie länger überleben als Hamster,die nicht mit Cortison vorbehandelt wurden.Der Glucosestoffwechsel dieser mit Cortison vorbehandelten Hamster zeige ähnliche Veränderungen während der Hypothermie wie der von Hamstern im natürlichen Winterschlaf (52).

Nach Gabe von Metopiron,das die Glucocorticoidsynthese blockiert,kommt es zunächst zu einer kurzfristigen Steigerung und danach zu einer längerfristigen Senkung der zitterfreien Thermogenese um 89% beim Igel (174).Die zitterfreie Thermogenese,die sich hauptsächlich im braunen Fettgewebe abspielt,ist verantwortlich für die schnelle Wiedererwärmung des Körpers beim "arousal".

In vitro Experimente mit Nebennieren von Gartenschläfern und Zieseln zeigten,daß die Drüsen während des Winterschlafs und bei niedrigen Temperaturen nicht oder nur leicht mit ACTH stimuliert werden können(7,S.45).Bei einer Zieselart konnte vor dem Winterschlaf der Blutcorticoidspiegel zwar durch ACTH-Injektionen erhöht werden,nicht aber durch Adrenalingabe.Dagegen stieg die Corticoidsekretion nach subcutanen Adrenalininjektionen im frühen Mai um 70% und im Sommer um 30% an (KORYAKINA,zit. n. 88).

Es gibt Hinweise,daß auch das braune Fettgewebe eine der Nebennierenrinde ähnliche endokrine Funktion besitzt.Das braune Fettgewebe,die sogenannte Winterschlafdrüse,ist bei allen Winterschläfern gut ausgebildet und spielt in der Physiologie des Winterschlafs eine wichtige Rolle.Da es auch beim erwachsenen Menschen zu finden ist (170,178),ließe sich die Frage stellen,ob ein Zusammenhang bestehen könnte zwischen der endokrinen Aktivität der Winterschlafdrüse und der abnormen Cortisolsekretion bei der endogenen Depression. Über dieses Problem wurde genauer recherchiert,die Ergebnisse sind in einem der folgenden Kapitel zusammengestellt.

Wie zu erwarten,lassen sich am Hypophysenvorderlappen

histologisch jahreszeitliche Schwankungen beobachten (3, S.249f;88;91).Über die Funktion der Hypophyse im Winterschlaf gibt es wenig Information.Die fehlende Hodenfunktion im Winterschlaf läßt auf einen kompletten Ausfall der Gonadotropine schließen (91).Hypophysektomie kann auch im Sommer und im Herbst einen Zustand hervorrufen,der die oberflächliche Ähnlichkeit mit Winterschlaf zeigt,aber die Tiere sterben nach einigen Tagen (91).

4.5.3. Vergleich: Endokrinologie

Die auffälligste endokrine Abweichung bei der endogenen Depression betrifft die Cortisolsekretion.In vielen Fällen fand man im Vergleich zu Gesunden erhöhte Cortisolspiegel, verminderten Rückgang der Cortisolsekretion abends und in der Nacht und eine fehlende Unterdrückbarkeit der Cortisolsekretion durch Dexamethason.Weiterhin soll die hypothalamisch-hypophysäre Ausschüttung von STH und TSH bei verschiedenen Stimulationstests erniedrigt sein.Trotz der Cortisolhypersekretion,die in vielen Fällen besteht,fand man interessanterweise auch eine erniedrigte Cortisol-Antwort auf Insulin-induzierte Hypoglykämie (40,118,137).

Die meisten endokrinen Drüsen der Winterschläfer zeigen einen jahreszeitlichen Zyklus mit vorübergehend erhöhter Aktivität im Herbst vor dem Winterschlaf,einer Involution im Winterschlaf und einer zunehmenden Reaktivierung gegen Ende der Winterschlafzeit (7,S.45f).Trotz der histologisch sichtbaren Involution der meisten endokrinen Drüsen konnten im Winterschlaf Thyroxin,Aldosteron und Cortisol im Blut nachgewiesen werden.Die Schilddrüsenhormonwerte lagen im Vergleich zum Sommer höher.Die Aldosteronsekretion schien ebenfalls erhöht zu sein,die Cortisolwerte leicht erniedrigt. Aldosteron ist notwendig zur Regulation des Elektrolythaushalts während der Hypothermie.Glucocorticoide sind anscheinend unentbehrlich für die Regulation des Stoffwechsels im Winterschlaf und während des "arousals".

Es zeigen sich also nur recht wenig Ähnlichkeiten in der Endokrinologie zwischen endogener Depression und Win-

terschlaf.Schilddrüsenhormone sind während endogen depressiven Phasen normal,im Winterschlaf aber erhöht.Cortisol ist bei endogen Depressiven im Vergleich zu Gesunden und auch im Vergleich zum depressionsfreien Intervall oft erhöht,im Winterschlaf eher erniedrigt.

Trotz des ähnlichen psychopathologischen Bildes von "devitalisierenden Endokrinopathien" (v.ZERSSEN,182) wie Hypothyreose,NNR-Insuffizienz oder Morbus Cushing und endogener Depression zeigt sich,daß weder die endogene Depression noch der Winterschlaf durch einen Hormonmangel erklärt werden können.Schon LANGE (105) erkannt,daß das Endokrinium sowohl beim Winterschlaf als auch bei der endogenen Depression keine primäre Rolle spielt,sondern ein zentrales Geschehen widerspiegelt.Interessant sind in diesem Zusammenhang die von v.ZERSSEN (182) herausgearbeiteten grundlegenden Unterschiede im subjektiven Beschwerdebild zwischen endogener Depression und den sogenannten "devitalisierenden Endokrinopathien".

Beim Winterschläfer lassen sich,wie schon aufgezeigt, deutliche endokrine Jahresrhythmen beobachten.WIRZ-JUSTICE u. RICHTER (177) haben endokrine und biochemische Jahresrhythmen auch beim gesunden Menschen nachweisen können und sehen diese in Zusammenhang mit der jahreszeitlichen Häufung affektiver Erkrankungen.Entsprechende Untersuchungen über endokrine Jahresrhythmen bei Depressiven liegen aber anscheinend nicht vor.Untersucht wurden meist nur endokrine Abnormitäten während einer depressiven Phase.

4.5.4. Braunes Fettgewebe,die sogenannte Winterschlafdrüse:

Braunes Fettgewebe spielt in der Physiologie des Winterschlafs eine wichtige Rolle.Es biwirkt durch die "zitterfreie Thermogenese" (nonshivering thermogenesis) die schnelle Wiedererwärmung des Körpers beim "arousal" aus dem Winterschlaf.Außerdem gibt es Hinweise,daß das braune Fett Steroidhormone enthält.Daher soll überprüft werden,ob hier ein Zusammenhang mit der Cortisolhypersekretion bei der endogenen Depression bestehen könnte.

4.5.4.1. Makroskopische Anatomie von braunem Fettgewebe:

Braunes Fettgewebe unterscheidet sich von normalem weißen Fett durch seine orange bis braune Farbe,die durch den Gehalt an carotinoidem Pigment zustande kommt (178).Braunes Fett findet sich bei allen plazentalen Winterschläfern, aber auch bei anderen Säugern,hauptsächlich in der Neugeborenenperiode (78,S.540).Bei Nagetieren ist es hauptsächlich am Hals und am Rücken zwischen den Schulterblättern lokalisiert,außerdem auch in der Axilla,der Leistenregion, der Herzgegend,im Nierenlager und entlang der großen Thoraxgefäße (78,S.540).Bei neugeborenen Ratten und Meerschweinchen macht es 5-7% des Körpergewichts aus,bei erwachsenen Ratten und Meerschweinchen nur etwa 1% (78,S.540).

4.5.4.2. Mikroskopische Anatomie:

Histologisch besitzen braune Fettzellen ein plurivakuoläres,granuläres,schaumiges Aussehen und gleichen embryonalen Fettzellen (170,178).Es besteht auch eine Ähnlichkeit zu den lipidspeichernden,steroidbildenden endokrinen Drüsen wie Nebennierenrinde,Corpus luteum und Leydigsche Zwischenzellen,da die braunen Fettzellen als Epitheloidzellen zahllose kleine Lipidgranula enthalten und reichlich mit Kapillaren versorgt sind (157).

4.5.4.3. Sympathische Innervation:

Braunes Fettgewebe wird sympathisch innerviert.Die Wärmeproduktion wird noradrenerg über β-Rezeptoren induziert, durch Noradrenalin kommt es in den Zellen zu einer Aktivie-

rung der Lipolyse und der zitterfreien Thermogenese (38).

4.5.4.4. Steroidgehalt des braunen Fettgewebes:

Schon SELYE u. TIMIRAS (157) wiesen hin auf die histologische Ähnlichkeit zwischen braunem Fettgewebe und steroidbildenden endokrinen Drüsen.PTAK (144) wies mittels Papierchromatographie nach,daß braunes Fettgewebe adrenalektomierter und kastrierter Mäuse 17α-hydroxy-11-desoxycorticosteron (Compound S) und ein weiteres,nicht identifiziertes Steroid synthetisiert,wenn dem Inkubationsmedium Mäusehypophyse zugesetzt wird.Zugabe von ACTH bewirke diese Stimulierung des braunen Fettgewebes nicht.LINCK u.a. (108) zeigten,daß braunes Fett aus C-14 markiertem Natriumacetat Steroide (17α-hydrohy-11-desoxycorticosteron,Pregnan-17-ol-11,20-dion oder Pregnen-17-ol-11,20-dion) synthetisiert.EDWARDS u. MUNDAY (56) wiesen im braunen Fettgewebe beim Igel Corticosteron, Desoxycorticosteron und Cortexolon vor und nach dem Winterschlaf nach.Während des Winterschlafs konnten sie keine Steroide im braunen Fett nachweisen,weshalb sie eine vermehrte adrenale Sekretion dieser Hormone während des Winterschlafs vermuten.PELLET u. CZYBA (129) wiesen "Cortisol" und "Corticosteron" im braunen Fettgewebe des Goldhamsters nach in einer Konzentration,die 5-10 mal geringer ist als in der Nebennierenrinde.

LINCK u.a. (109) fanden mittels Gaschromatographie und Massenspektrometrie keine Corticosteroide im braunen Fett des europäischen Hamsters.Sie vermuten deshalb,daß es sich bei den früheren Ergebnissen um Artefakte handle.PELLET u.a. (130) wiederum konnten mit chromatographischen Techniken "Corticosteron" und "Cortisol" im braunen Fettgewebe bei Hamstern und Ratten nachweisen.

SIDKY u.a. (161) fanden in vitro eine immunsuppressive Wirkung des braunen Fettgewebes von Zieseln.

Extrakte aus braunem Fettgewebe haben bei adrenalektomierten weißen Ratten einen cortisonähnlichen Effekt,unter anderem eine Steigerung der Resistenz gegen Kälte (71). Frühere Beobachtungen,die einen hemmenden Einfluß des braunen Fettgewebes auf den Stoffwechsel vermuteten,konnten

nicht bestätigt werden (7,S.46).

4.5.4.5. Einfluß des Endokrinium auf das braune Fettgewebe:

Hypophysektomie führt bei Ratten und Goldhamstern zum Verschwinden der intrazellulären Lipidvakuolen in den braunen Fettzellen,Injektionen von ACTH haben den gegenteiligen Effekt (130).Auch Adrenalektomie soll eine Involution des braunen Fettgewebes bewirken (3,S.257).PTAK (144) konnte im braunen Fettgewebe von Mäusen Corticosteroide nachweisen, wenn er dem Inkubationsmedium Mäusehypophyse zusetzte.ACTH allein bewirke keine Steroidsynthese in vitro.

Bei Fledermäusen kommt es während der Schwangerschaft zur progressiven Einlagerung von Lipiden im braunen Fett.Ein ähnliche Effekt zeigte sich auch nach Cortisongabe bei nichtschwangeren Fledermäusen (SIMS u.a.,zit.n.178).

4.5.4.6. Mitreaktion des braunen Fettgewebes bei einer Streßreaktion:

SELYE u. TIMIRAS (157) untersuchten das Verhalten von braunem Fettgewebe von Ratten bei Streß.Der Organismus reagiert auf verschiedenste Reize wie Infekte,Traumata,Hitze, Kälte,Anstrengung oder Schreck in fast stereotyper Weise unter anderem mit Adrenalin- und Cortisolausschüttung.Dabei kommt es im braunen Fettgewebe zu einer schnellen Entspeicherung der sudanophilen Lipidgranula,während das weiße Fett sehr viel langsamer reagiert.Eine schnelle Entspeicherung intrazellulärer Lipide findet sich auch in der Nebennierenrinde.

Daraufhin untersuchten LEMONDE u. TIMIRAS (107) den Einfluß von längerdauerndem Streß auf das braune Fett bei Ratten.Dabei konnten sie nacheinander die drei Phasen von SELYEs allgemeinem Anpassungssyndrom (general-adaptationsyndrome) nachweisen.Im Alarmstadium komme es zunächst zu einer Entspeicherung der Lipidgranula,später im Widerstandsstadium zu einer Größenzunahme und Anhäufung sudanophiler Lipidtröpfchen,schließlich im Erschöpfungsstadium zur Atrophie und zum Verschwinden der Lipidtröpfchen.Auch hier zeige sich eine enge Parallelität zwischen den Reaktionen des braunen Fettgewebes und der Nebennierenrinde.

4.5.4.7. Verhalten des braunen Fettgewebes im Winterschlaf:

Braunes Fett ist bei winterschlafenden Placentaliern gut entwickelt, es fehlt aber bei winterschlafenden Vögeln und beim Ameisenigel (Echidna), einer primitiven, zu den Monotremata (Kloakentiere) gehörenden Spezies (7, S.46). Die Menge des braunen Fettgewebes schwankt bei Winterschläfern in einem jahreszeitlichen Rhythmus. EDWARDS u. MUNDAY (56) fanden beim Igel einen Anteil des braunen Fetts am Körpergewicht von 1,43% im Winterschlaf und von 0,85% im Sommer. Braunes Fettgewebe wird im Gegensatz zum weißen Körperfett im Winterschlaf nicht aufgezehrt. Beim Murmeltier ist gegen Ende des Winterschlafs das weiße Fett, das als Nahrungsreserve dient, praktisch verbraucht, während das braune Fett nur um 70% seines Ausgangsgewichts reduziert ist (3, S.254).

Das braune Fettgewebe spielt eine maßgebliche Rolle bei der während des "arousals" auftretenden zitterfreien Thermogenese zur schnellen Wiedererwärmung des Körpers. Bei der zitterfreien Thermogenese wird über eine Aktivierung des sympathischen Nervensystems eine Steigerung des Metabolismus und ein Abbau von Fettsäuren bewirkt. Braunes Fett ist das wichtigste Organ dieser zitterfreien Thermogenese. Es besitzt einen sehr hohen Metabolismus. Durch einen Kurzschluß in der Atmungskette, wahrscheinlich durch ein besonderes Proteinmolekül an der Mitochondrienmembran, kann die bei der Oxydation von Fettsäuren freiwerdende chemische Energie direkt in Wärme umgewandelt werden (58). Diese Form der Thermogenese ist leistungsfähiger als das Kältezittern. Die zitterfreie Thermogenese spielt außer in der Arousalphase aus dem Winterschlaf auch eine große Rolle bei kleinwüchsigen und bei neugeborenen Säugetieren, auch beim menschlichen Neugeborenen. Kleine Tiere verlieren wegen des ungünstigen Oberflächen-Volumenverhältnisses mehr Wärme als große Tiere und benötigen deshalb eine leistungsfähigere Thermogenese (78).

Neben dem braunen Fettgewebe ist auch die Skelettmuskulatur an der zitterfreien Thermogenese beteiligt (82,85). Anscheinend überträgt braunes Fettgewebe die Fähigkeit zur zitterfreien Thermogenese auch auf andere Gewebe (72,81).

Nach Exstirpation des braunen Fettgewebes bei Ratten geht die thermogenetische Antwort auf Adrenalin und Noradrenalin nicht sofort zurück, sondern erst im Verlauf von 4 Tagen. HIMMS-HAGEN (81) schließt daraus, daß braunes Fett als endokrine Drüse durch ein sekretorisches Produkt die Fähigkeit anderer Gewebe zur thermogenetischen Antwort auf Katecholamine stimulieren kann. HAYWARD u. DAVIES (72) beschreiben bei der Maus einen Rückgang der thermogenetischen Antwort auf Noradrenalin um 40 %, wenn 43 % des braunen Fetts, was 0,5 % des Körpergewichts ausmacht, entfernt wurde. Sie argumentieren, daß in 0,5 % des Körpergewichts nicht 40 % der Noradrenalin-induzierten Thermogenese konzentriert sein könne. Deswegen spekulieren auch sie, daß dem braunen Fett eine vermittelnde Rolle und eine endokrine Funktion zukommen müsse, indem es die Fähigkeit anderer Gewebe zur zitterfreien Thermogenese steigere.

4.5.4.8. Braunes Fettgewebe beim Menschen:

WEGENER (170) konnte anhand mikroskopischer Untersuchungen bei einer großen Anzahl von Obduktionen in 58 Fällen braunes Fettgewebe nachweisen. In einer anderen Untersuchungsreihe bei 24 verstorbenen Erwachsenen fand er in 5 Fällen braunes Fett in der Nebennierenumgebung. Eine Beziehung zwischen dem Vorkommen von braunem Fett und bestimmten Krankheiten konnte WEGENER nicht feststellen. Lokalisationen des braunen Fettgewebes waren vor allem Achselhöhlen, Supraclaviculargruben, Nebennierenumgebung, Thymusbereich, Herzbeutel und Nierenlager.

Für ein Vorkommen von braunem Fettgewebe beim Erwachsenen spricht auch, daß ein kälteadaptierter Mensch die Fähigkeit zur zitterfreien Thermogenese entwickeln kann. Allerdings geschieht dies nur in einem geringen Ausmaß von etwa 20% des Stoffwechsels, verglichen mit einer Stoffwechselsteigerung durch zitterfreie Thermogenese von mehreren hundert Prozent bei der Ratte (38).

LAQUEUR u. HARRISON (zit.n.178) geben auch einen kasuistischen Hinweis auf endokrine Aktivität von braunem Fettgewebe beim Menschen: Bei einem jungen Mann, der seit dem

12. Lebensjahr Diabetiker war, fehlte die Nebennierenrinde, nur einige große Rindenzellen wurden vereinzelt gefunden. Das Fettgewebe in dieser Region erschien multilokulär und pigmentiert. Die Symptome der Nebennierenninsuffizienz waren in diesem Fall weniger ausgeprägt als in gewöhnlichen Fällen von Nebennierenaplasie. Die Autoren vermuten, daß es unter der hohen Sekretion von ACTH zu einem Umbau von weißem in braunes Fettgewebe gekommen ist, und daß braunes Fett in ähnlicher Weise wie die Nebennierenrinde gearbeitet haben muß.

Damit zusammenhängen könnte auch die Beobachtung, daß in der Umgebung der meisten Phäochromozytome braunes Fett gefunden wird. Es könnte eine Beziehung bestehen zwischen der Sekretion dieser Nebennierentumoren und dem Auftreten von braunem Fettgewebe (178).

4.5.4.9. Könnte ein Zusammenhang bestehen zwischen der endokrinen Aktivität des braunen Fettgewebes und der Cortisolhypersekretion bei der endogenen Depression ?

Viele Hinweise sprechen dafür, daß braunes Fettgewebe Steroidhormone produziert oder zumindest speichert. Es ist aber nicht genau bekannt, welche Rolle diese endokrine Aktivität des braunen Fetts im Winterschlaf spielt. In dieser Beziehung gibt es fast nur indirekte Hinweise. Corticosteroide spielen in der Physiologie des Winterschlafs und des "arousals" eine wichtige Rolle (23,52,174). Während die NNR im winterschlaf eine Involution zeigt, erfährt das braune Fettgewebe eine Größenzunahme. Beim Ziesel wurde die Corticosteroidsekretion durch subcutane Adrenalininjektion im frühen Mai um 70% gesteigert, im Juni-August nur um 30%, während kurz vor dem Winterschlaf Adrenalininjektion überhaupt keine Veränderung der Steroidsekretion bewirkte (KORYAKINA, zit.n.88). Dies könnte dafür sprechen, daß das braune Fettgewebe im späten Winterschlaf endokrin aktiv ist, da es im Gegensatz zur Nebennierenrinde auf Katecholamine anspricht.

Eine Beziehung zwischen der Steroidsekretion des braunen Fettgewebes und der abnormen Cortisolsekretion bei der endogenen Depression wäre somit im Zusammenhang mit der Winter-

schlafhypothese der endogenen Depression denkbar.Braunes Fettgewebe besitzt im Gegensatz zur NNR keine ACTH-,sondern Katecholaminrezeptoren.Deswegen könnten die fehlende Hemmbarkeit der Cortisolsekretion durch Dexamethason und der veränderte Tagesrhythmus der Cortisolsekretion bei der endogenen Depression durch eine autonome endokrine Aktivität von braunem Fettgewebe erklärt werden,welches nicht unter dem Einfluß von hypophysärem ACTH steht.

Die ACTH-Sekretion bei der endogenen Depression,die zur Klärung dieses Problems beitragen würde,ob die Cortisolhypersekretion aufgrund einer hypothalamischen Störung oder eventuell aufgrund einer autonomen Steroidsekretion des braunen Fettgewebes zustande kommt,wurde noch nicht systematisch untersucht (siehe dazu 40,92).

Braunes Fettgewebe bildet möglicherweise zum Teil chemisch andere Corticosteroide als die NNR,vermutlich vom Typ des Desoxycorticosterons (56,108,144).Eine Untersuchung von REISS u.a. (147) fand bei einer manisch-depressiven Patientin während der depressiven Phasen im Urin ein verändertes Verhältnis von zwei Steroidfraktionen.Dies könnte als ein Hinweis gewertet werden,daß bei der endogenen Depression nicht nur quantitativ,sondern auch qualitativ andere Corticosteroide als bei Gesunden gebildet werden.

4.5.5.1. Humorale Winterschlafauslöser: "antabolon" und "hibernation trigger":

SWAN u.a. (164) injizierten Ratten einen Extrakt aus dem Gehirn sommerschlafender Lungenfische aus Uganda und beobachteten eine Senkung des Stoffwechsels um 35 % und der Körpertemperatur um 5°C.Später extrahierten SWAN u. SCHÄTTE (165) aus dem Hypothalamus und der Hypophyse von winterschlafenden Zieseln eine ähnlich wirkende Substanz.Möglicherweise handelt es sich dabei um ein Polypeptid,da die angewandte Extraktionsmethode ansonsten der Isolierung von Polypeptiden dient.

OELTGEN u.a. (124) isolierten aus dem Plasma winterschlafender Murmeltiere und Ziesel eine Albuminfraktion,die bei

sommeraktiven Zieseln Winterschlaf induzierte. Ähnliche Experimente von GALSTER (67), ebenfalls an Zieseln, führten zu negativen Resultaten.

KALTER u. FOLK (95) fassen die wichtigsten Ergebnisse der Experimente mit "hibernation trigger" und "antabolon" zusammen:

1. Der "trigger" komme im Blut von Zieseln und Murmeltieren vor, und zwar nur im Winterschlaf.
2. Er komme weder bei aktiven oder erwachten ("aroused") Tieren noch bei nichtwinterschlafenden Tieren unter hypothermen Bedingungen vor.
3. Der "trigger" wirke interspezifisch bei Zieseln und Murmeltieren, ohne eine Immunreaktion zu erzeugen.
4. Seine Aktivität könne durch Tiefgefrieren über 6 Monate erhalten bleiben.
5. Der "trigger" sei auch als Dialysat wirksam; der nicht dialysierte Rest sei unwirksam als "trigger" und scheine einen "antitrigger" zu enthalten, der auch im Blut von aktiven Tieren vorkomme.
6. Der Titer des "triggers" wachse mit der Länge des Winterschlafs.
7. Der "trigger" wirke nicht bei kälteadaptierten Tieren.
8. Weibliche Tiere reagieren empfindlicher auf den "trigger" als männliche, aber "trigger" von männlichen und weiblichen Tieren sei gleich wirksam.
9. Bei höheren Raumtemperaturen könne der "trigger" einen sommerschlafähnlichen Zustand hervorrufen.
10. Winterschlaf, der im Sommer durch "trigger" induziert wurde, ende oft nicht im folgenden Winter. Die Tiere blieben oft im Winterschlaf, bis sie sterben.

Proteasen und Hitze, schon ab 37°C inaktivieren den "trigger", während Nukleasen kaum einen Einfluß auf seine Aktivität haben (125).

Es existieren noch andere, sehr spekulative Ansichten über "hibernation trigger" (50): Es handle sich wahrscheinlich um ein niedermolekulares Polypeptid, das im Corpus pineale gebildet werde. Ein größeres Molekül, "antitrigger" genannt, werde

von den Nebennieren oder den Gonaden gebildet und könne den "trigger" neutralisieren.Außerdem vermutet der Autor noch die Existenz eines "hibernation substrate".Diese Substanz sei vermutlich ein Fettderivat und werde vom braunen Fettgewebe gebildet."hibernation substrate" werde in Anwesenheit von "trigger" metabolisiert und diene als Energiequelle für die Aufrechterhaltung eines minimalen Stoffwechsels im Winterschlaf.

Als weitere "Triggersubstanzen" werden diskutiert:Nebennierenrindenhormone,Insulin,ein Extrakt aus dem braunen Fettgewebe und Elektrolyte (Mg,Ca,K) (95).

MARGULES (116) vermutet,daß auch den Endorphinen eine gewisse Bedeutung beim Winterschlaf zukomme.Endorphine sind körpereigene Peptide,die morphinartige Wirkung besitzen und das natürliche Substrat für die Morphinrezeptoren des Körpers darstellen.Sie werden in der Hypophyse,im Hypothalamus und in verschiedenen anderen Geweben gebildet.Neben den bekannten analgetischen Eigenschaften gibt es noch andere, vor allem vegetative Wirkungen der Morphine und Endorphine: Senkung der Körpertemperatur;Erzeugung von Lethargie,Trägheit und Passivität;Hemmung der intestinalen Peristaltik; Hemmung der Sekretion der Verdauungsdrüsen;Stimulation der Freisetzung von antidiuretischem Hormon;Hemmung der TSH-Freisetzung;Hemmung der Gonadotropine;Beta-Endorphin wird in Verbindung mit ACTH ausgeschüttet;Stimulation der Freisetzung von freien Fettsäuren;Stimulation der Glucagonsekretion;Erhöhung des Blutzuckerspiegels zusammen mit Adrenalin.

Viele dieser Wirkungen von Morphin bzw. der Endorphine scheinen der Einsparung von Wasser und Nahrungsenergie zu dienen.Bisher konnte eine Beteiligung der Endorphine beim Winterschlaf jedoch nicht direkt nachgewiesen werden.Allerdings sollen nach MARGULES kleine Dosen des Opiatantagonisten Naloxon Winterschlaf verhindern.

4.5.5.2. Gibt es Hinweise auf die Beteiligung eines ähnlichen "Triggerhormons" bei der endogenen Depression?

Die meisten der von MARGULES (116) aufgeführten Wirkungen von Endorphinen bzw. Morphinen scheinen den vegetativen und endokrinen Veränderungen bei der endogenen Depression zu ähneln. Bemerkenswert ist die auch von BLOOM u.a. (28) erwähnte gemeinsame Ausschüttung von ACTH und Beta-Endorphin bei Ratten im Streß. Da bei der endogenen Depression oft eine Cortisolhypersekretion besteht, wäre unter Umständen auch eine vermehrte Sekretion von Beta-Endorphin zu erwarten.

Untersuchungen über die eventuelle Beteiligung von Endorphinen oder anderen Neuropeptiden bei psychischen Störungen liegen erst in begrenzter Anzahl vor. KLINE u. LEHMAN (zit.n.28) haben eine kurzfristige Besserung bei psychotisch depressiven Patienten und eine längerfristige bei chronischer Schizophrenie nach Infusion von Beta-Endorphin beobachtet.

DAVIS u.a. (49) stellten bei depressiven Patienten im Vergleich zu Gesunden eine verminderte Schmerzempfindlichkeit fest. Dies wird als Hinweis gewertet, daß endogene opiatartige Substanzen für diese relative Analgesie bei der endogenen Depression verantwortlich sein könnten. Studien mit Opiatantagonisten, die diese Hypothese bestätigen könnten, stehen allerdings noch aus.

Ergebnisse über die Beteiligung von endogenen Morphinen bei psychischen Störungen bleiben also unklar. Im übrigen sei es auch noch nicht möglich, Endorphine im Plasma radioimmunologisch zu bestimmen (28).

BOHUS (29) vermutet, daß ACTH-ähnliche Neuropeptide psychische Wirkung besitzen. Unter anderem zitiert er ENDRÖCZI, der berichtet, daß ACTH 1-10, ein Bruchstück des ACTH-Moleküls, bei wenigen Patienten depressive Symptome bessere.

Ebenfalls in diesen Zusammenhang könnten Beobachtungen von O'BRIEN u.a. (123) gehören, daß Seren von manisch-depressiven Patienten oft die Freisetzung von Aldosteron aus isolierten Nebennierenzellen von Ratten hemmen, während bei Seren von gesunden Probanden keine derartigen Effekte festgestellt wurden. Dies könnte als Hinweis auf einen noch un-

bekannten biochemischen Faktor bei der endogenen Depression gewertet werden.

Sowohl bei der Schizophrenie als auch bei der endogenen Depression finden sich immer wieder Versuche, sie auf einen, möglicherweise auch humoralen Faktor zurückzuführen. Auch beim Winterschlaf finden sich ähnliche Ansätze. Dies reflektiert die allgemeine Tendenz, eine einfache Lösung für derartige Phänomene zu suchen. Bei beiden Zuständen, Winterschlaf wie endogener Depression, sind die Hinweise jedoch so spärlich, daß sie zu keinen weiteren Folgerungen berechtigen.

4.6.1. Elektrolythaushalt bei der endogenen Depression:

Elektrolyte spielen eine wesentliche Rolle bei der Funktion der Nervenzellen. Diese Tatsache sowie der therapeutische und prophylaktische Effekt von Lithiumionen hat das Interesse auf mögliche Störungen des Elektrolythaushaltes bei affektiven Psychosen gelenkt. Übersichtliche Darstellungen hierzu finden sich bei FARAGALLA (61), MENDELS u.a. (119) sowie bei RAMSEY u.a. (146).

Verschiedentlich wird über eine Retention von Natrium und auch von Wasser bei der endogenen Depression berichtet. So fanden z.B. COPPEN u. SHAW (46), daß das Residualnatrium, das sich aus intrazellulärem Natrium und austauschbarem Knochennatrium zusammensetzt, während der Depression um fast 50% erhöht war und nach Genesung zu normalen Werten zurückkehrte. BAER u.a. (46) berichten über eine signifikant größere Tendenz während der Depression, radioaktiv markiertes Natrium zu retinieren als in Zeiten, in denen die Patienten weniger depressiv oder gesund waren. RAMSEY u.a. (146) fanden einen zwar geringfügig, aber doch signifikant höheren Plasmanatriumspiegel bei Depressiven im Vergleich zu Gesunden. Dagegen fanden sie keine Unterschiede der intrazellulären Natrium- und Magnesiumkonzentration in Erythrozyten zwischen depressiven Patienten und Gesunden.

SHAW u. COPPEN (159) berichten über einen relativen Mangel des totalen Körperkaliums und über eine niedrige intrazelluläre Kaliumkonzentration bei Depressiven im Vergleich mit Ge-

sunden. BUNNEY u. MURPHY (34) fanden einen Anstieg des totalen Körperkaliums im Zusammenhang mit klinischer Besserung der Depression.

Die erwähnten Abnormitäten im Natrium- und Kaliumhaushalt bei der endogenen Depression werden von verschiedenen Autoren ursächlich mit der bei dieser Erkrankung auftretenden vermehrten Sekretion von Cortisol in Zusammenhang gebracht (24,146). So ergaben Untersuchungen von BAER u.a. (24), daß eine Korrelation bestehen soll zwischen der Schwere der Depression, der Natriumretention und der 17-OHCS-Ausscheidung. Ein derartiger Zusammenhang könnte durch die mineralocorticoiden Eigenschaften der Glucocorticoide erklärt werden.

Im Zusammenhang mit dem Elektrolythaushalt erwähnen MENDELS u.a. (119) Untersuchungen, die Anhaltspunkte für eine veränderte Zellmembranfunktion bei einigen depressiven Patienten ergeben haben sollen. So berichten sie, daß sich bei depressiven Patienten, die auf Lithium ansprechen, eine andere Verteilung dieser Ionen über der Erythrozytenmembran zeige als bei Patienten, die nicht auf Lithium ansprechen. Darauf aufbauend formulieren MENDELS u.a. (119) die Arbeitshypothese, daß bei einer Untergruppe der depressiven Patienten eine genetisch determinierte Abnormität der Zellmembranfunktion, die die Ionenbewegungen an der Membran reguliere, bestehe, und daß sich diese Untergruppe teilweise mit der diagnostischen Gruppe der bipolaren Depression decke. In diesem Zusammenhang werden unter anderem Arbeiten von NAYLOR u.a. (121) zitiert, die einen niedrigeren aktiven Transport von Natrium an Erythrozyten psychotisch depressiver Patienten fanden als bei neurotisch Depressiven, und von HOKIN-NEAVERSON u.a. (83), die an Erythrozyten bipolar Depressiver einen verminderten Transport von radioaktiv markiertem Natrium fanden. Die Verabreichung von Lithium soll mit einem Anstieg der Aktivität der Na-K-abhängigen ATPase an den Erythrozyten einhergehen (121).

Neuere Untersuchungen von SCHMALZING u. GIEDKE (155) fanden hingegen keinen Unterschied in der Aktivität der Na-K-ATPase an der Erythrozytenmembran bei Depressiven im Vergleich mit Gesunden und Schizophrenen.

Ähnlich wie Natrium und Kalium spielen auch Calcium- und Magnesiumionen wichtige Rollen bei der neuralen Funktion und sind deshalb Gegenstand der Untersuchung bei endogenen Psychosen geworden. FLACH (65) fand eine signifikante Verminderung der Calciumausscheidung im Urin nach klinischer Besserung bei depressiven und paranoiden Patienten. Genauere Untersuchungen über die Kinetik mit radioaktiv markiertem Calcium bei depressiven Patineten ergaben eine vermehrte Calciumretention nach Imipraminbehandlung und Elektroschocktherapie (61).

Untersuchungen über den Magnesiumhaushalt bei Depressiven sind unter anderem auch deswegen von Interesse, weil Magnesium einige wichtige physikalische Eigenschaften mit Lithiumionen gemeinsam haben soll (175). Untersuchungen über Plasma- und Erythrozytenmagnesium bei Depressiven haben aber unklare und zum Teil widersprüchliche Resultate geliefert (61,119, 146). RAMSEY u.a. (146) fanden z.B. keine signifikanten Differenzen in der Magnesiumkonzentration in Erythrozyten von depressiven Patienten und Kontrollen. Plasmamagnesium war nach ihren Untersuchungen zwar bei depressiven Männern im Vergleich zu männlichen Kontrollen signifikant erhöht, hingegen fanden sie keine signifikanten Unterschiede bei weiblichen Patienten und Kontrollen.

4.6.2. Elektrolythaushalt im Winterschlaf:

Bei normalen Warmblüterzellen führt exzessive künstliche Hypothermie zu einer Schwellung der Gewebe, was durch eine Störung der Funktion der Zellmembran bedingt ist. Die geschädigten Zellen sind nicht mehr in der Lage, den normalen Ionengradienten zwischen extra- und intrazellulärem Raum aufrechtzuerhalten. Zellen von Winterschläfern sind soweit kälteadaptiert, daß trotz tiefer Hypothermie der Elektrolythaushalt nicht gestört ist. Auch die Nervenleitfähigkeit, die an den erwähnten Ionengradienten gebunden ist, bleibt im Winterschlaf, wenn auch eingeschränkt, erhalten (7, s.9f, 176).

Untersuchungen von PENGELLEY u.a. (132) an Goldmantelzieseln (Citellus lateralis) zeigen, daß auch nach längerem

Winterschlaf bei 3°C Körpertemperatur die Konzentration von Natrium,Kalium,Calcium und Magnesium im Plasma konstant bleiben.Nach der Literaturübersicht von RATHS u. KULZER (7,S.9f) zeigt die Natriumkonzentration im Blut im Winterschlaf keine definitive Änderung,nur in wenigen Fällen wurde ein Ansteigen beobachtet.Die Kaliumkonzentration im Blut wurde im Winterschlaf unverändert,erhöht oder erniedrigt gefunden.Möglicherweise komme es gleich nach dem Umschalten,dem "switch over" vom Wachzustand in den Winterschlaf zu einem Kaliumanstieg im Blut,der bei Fortsetzung des winterschlafes wieder zu normalen Werten zurückgeht (7,S.11).In den Geweben ist die Kaliumkonzentration unverändert oder erhöht,wobei aber nicht jedes Gewebe in derselben Weise reagiert:Muskel, Haut und Erythrozyten verlieren wahrscheinlich eher Kalium, während speziell die Niere Kalium aus anderen Geweben aufnimmt (7,S.11).

Auch der Wassergehalt ist im Winterschlaf wenig beeinflußt.Bei winterschlafenden Fledermäusen z.B. bleibt er entweder unverändert oder steigt leicht an (94).Wassermangel soll ein wichtiger Grund für Lethargie und Sommerschlaf sein, speziell bei solchen Arten,die keinen Schutz gegen Wasserverlust besitzen (7,S.12).Die Dehydratation des Körpers wird verhindert durch eine verminderte Urinproduktion während des Winterschlafs (7,S.12).

Bei Winterschläfern muß es also mehrere Adaptationsmechanismen geben,die die Homöostase des Wasser- und Elektrolythaushalts gewährleisten.Diskutiert werden unter anderem:

1.Eine Kälteadaptation des Stoffwechsels:Mehrere Untersuchungen,die bei WILLIS (176) zusammengefaßt sind,konnten nachweisen,daß Stoffwechselwege und auch einzelne Enzyme von Winterschläfern weniger durch Kälte gehemmt werden als bei nichtwinterschlafenden Säugetieren.Allerdings sind diese Untersuchungen oft unklar und widersprüchlich.Die Kälteresistenz oder -sensibilität einer Zelle könne nicht auf einen einzigen Faktor,etwa ein Enzym,im Stoffwechsel zurückgeführt werden.Es gebe,so WILLIS,keine gemeinsame "Achillessehne" der Kälteempfindlichkeit.

2.Eine Kälteadaptation der Membranfunktion:Auf diesem Gebiet wurde die interessante Konzeption der Phasenübergänge von Membranlipiden entwickelt und auch auf den Winterschlaf übertragen (44):Nach dem Modell von SINGER-NICHOLSON ist die Zellmembran aus einer doppelten Schicht von Lipidmolekülen aufgebaut,durchsetzt mit vereinzelt stehenden Enzymmolekülen.Je nach Temperatur können die Kohlenwasserstoffketten der Membranlipide entweder in einem Gel- oder in einem kristallinen Zustand vorliegen,wobei die Übergangstemperatur von einer Phase in die andere etwa der Körpertemperatur der jeweiligen Tierart entspricht.Dieser Phasenübergang der Membranlipide kann unter anderem die Aktivität membrangebundener Enzymsysteme beeinflussen.Dies wurde dadurch bewiesen,daß für viele membrangebundene Enzyme die Arrheniuskurve,die eine Beziehung zwischen Temperatur und Reaktionsgeschwindigkeit beschreibt,nicht linear verläuft,sondern einen Knick aufweist,der gerade diesem Übergang der Membranlipide von der Gel- in die kristalline Phase entspricht.CHARNOCK (44) vermutet,daß diese Phasenübergänge der Membranlipide von sehr vielen Bedingungen wie Temperatur,Ionenkonzentration und pH-Wert abhängen,und daß sie bei der Adaptation der Zelle an verschiedene Temperaturen eine Rolle spielt.

In diesem Zusammenhang konnten ALOIA u.a. (17),PLATNER u.a. (139) sowie SWAN u. SCHATTE (166) nachweisen,daß es im Winterschlaf zu einer tiefgreifenden Änderung der Zusammensetzung der Membranlipide von Gehirn,Herz und Leber kommt.Dies spricht für eine Adaptation der Zellmembran an die speziellen Erfordernisse des Winterschlafs.

CHARNOCK (44) untersuchte nun in diesem Zusammenhang,ob die Mechanismen der Phasenübergänge der Membranlipide auch bei der Adaptation der membrangebundenen Enzyme an den Winterschlaf eine Rolle spielen.Zu diesem Zweck verglich er die Kinetik verschiedener Enzyme von Poikilothermen,Homoiothermen und Winterschläfern.Dabei ergaben sich sich einige Unterschiede in der Kinetik membrangebundener Enzyme zwischen Poikilothermen und Homoiothermen,die auf eine Beeinflussung der Enzymkinetik durch Membraneigenschaften schließen lassen

und einen Mechanismus der Temperaturanpassung darstellen könnten. Hingegen fand CHARNOCK (44) nur spärliche Hinweise auf eine saisonale Änderung der Kinetik membrangebundener Enzyme bei Winterschläfern, die auf einen Einfluß der im Winterschlaf veränderten Lipidzusammensetzung der Zellmembranen schließen ließe. Insbesondere bei dem membrangebundenen Enzym Na-K-ATPase, das den Ionengradienten an der Zellmembran aufrechterhält, fand er keine signifikante Änderung bei Übergang in den Winterschlaf.

3. Auch die Nierenfunktion paßt sich den speziellen Erfordernissen des Winterschlafs an: die Urinproduktion ist stark reduziert auf 1-20% des Normalen, was auf eine verminderte glomeruläre Filtrationsrate aufgrund verminderter Nierendurchblutung zurückgeführt wird. Die Aktivität von antidiuretischem Hormon (ADH) ist reduziert, die Konzentrationsfähigkeit der Niere vermindert (7, S.12f; 176). Die Ausscheidung von Kalium ist, verglichen mit der Natriumausscheidung, im Winterschlaf relativ erhöht (7, S.13). Die Kaliumkonzentration im Nierengewebe steigt während des Winterschlafs an, dies soll einem Anstieg des Serumkaliums entgegenwirken (176). Der juxtaglomeruläre Apparat zeigt eine vermehrte Reninaktivität (7, S.13).

4. Die Zona glomerulosa der Nebennierenrinde ist während des Winterschlafs aktiv, während die anderen Schichten der NNR in ihrer Aktivität reduziert sind. Die Konzentration von Aldosteron in der NNR, die renale Ausscheidung von Aldosteron und die Größe der Kerne der Zonula glomerulosa sind während des Winterschlafs erhöht. Die vermehrte Sekretion von Aldosteron wirke wahrscheinlich dem durch Hypothermie bedingten Ungleichgewicht von Natrium und Kalium entgegen (3, S.243f; 7, S.44f).

Während des Winterschlafs wird Calcium aus Knochen und Zähnen vermehrt abgebaut und in Haut, Leber, Muskeln, Fettgewebe und Gehirn eingelagert. Es kommt zu einer Osteoporose (7, S.11; 88; 91). Die Phosphatausscheidung im Urin ist erhöht, meist auch der Calciumspiegel im Blut (7, S.11). Diese Veränderungen im Calciumstoffwechsel entsprechen einem Hyperpa-

rathyreoidismus.Die Parathyreoidea ist während des Winterschlafs aktiv.Untersuchungen der Ultrastruktur zeigen eine intrazelluläre Synthese von sekretorischem Material (88). In der aktiven Zeit im Sommer ist die Aktivität der Nebenschilddrüse am geringsten,im Herbst und im Winterschlaf am höchsten (88,91).

Calcitonin aus den C-Zellen der Schilddrüse ist der Antagonist des Parathormons.Diese C-Zellen sind bei winterschläfern stärker entwickelt als bei Nichtwinterschläfern.Sie zeigen im Sommer sekretorische Aktivität,im Winterschlaf ist ihre Aktivität vermindert,also ein jahreszeitlicher Rhythmus,der sich entgegengesetzt zu dem der Parathyreoidea verhält (88,91).

Magnesiumionen sind,wie Kaliumionen,intrazellulär in höherer Konzentration vorhanden als im Plasma.Künstliche Hypothermie führt zu einer Schädigung der Zellmembranbarriere und zum Austritt von Kalium- und Magnesiumionen, also zu einer Erhöhung der Mg-Konzentration im Plasma. Auch im Winterschlaf ist das Plasmamagnesium oft erhöht(3, S.183f;7,S.11).Der Anstieg des Mg-Spiegels soll bei der Einleitung des Winterschlafes eine wichtige Rolle spielen. KAYSER (3,S.184) erwähnt eine Hypothese RIEDESELs (149,150), nach der der Anstieg des Serummagnesiums hypothalamische Zentren beeinflusse und die Induktion der Hypothermie und des Winterschlafs erleichtere.

4.6.3. Vergleich: Elektrolythaushalt:

Bei der endogenen Depression wurden eine vermehrte Natrium- und Wasserretention,eine erhöhte intrazelluläre Natriumkonzentration und eine erniedrigte intrazelluläre Kaliumkonzentration gefunden.Diese Elektrolytveränderungen sollen ursächlich mit der mineralocorticoiden Wirkung des vermehrt ausgeschütteten Cortisols in Zusammenhang stehen (24,146).Hingegen gibt es keine Hinweise auf eine vermehrte Sekretion des Mineralocorticoids Aldosteron (92).

Im Winterschlaf ist die Homöostase der Elektrolyte größtenteils erhalten.Der Organismus ist bestrebt,den durch

Hypothermie bedingten Elektrolytverschiebungen entgegen zu wirken. So bleibt die Aldosteronsekretion im Winterschlaf aktiv und ist sogar erhöht, was zu einer vermehrten Kaliumausscheidung führt, die entsprechenden Wirkungen der Hypothermie entgegenwirkt (7, S.44f). Die Flüssigkeitsausscheidung durch die Nieren ist im Winterschlaf stark reduziert. Auch die Zellmembranfunktionen selber zeigen beim Winterschläfer eine Adaptation an die Hypothermie.

Beim Winterschlaf wie bei der endogenen Depression kommt es zur Retention von Wasser und zu einer vermehrten Ausscheidung von Kalium. Allerdings ist dieser Vergleich unsicher, da beim Winterschlaf im Gegensatz zur endogenen Depression der Einfluß der Hypothermie auf die Zellmembran und dadurch auf den Elektrolythaushalt und die Gegenregulation des Organismus eine große Rolle spielen.

Interessant ist, daß es anscheinend bei beiden Zuständen zu einer Veränderung der Zellmembranfunktion kommt. Im Winterschlaf wurde eine veränderte Zusammensetzung der Membranlipide nachgewiesen und dies als Adaptation der Zellmembran an die Hypothermie gedeutet. Bei der endogenen Depression vermutet man eine veränderte Zellmembranfunktion aufgrund von Elektrolytverschiebungen (83, 119, 121).

Von RIEDESEL (149, 150) wurde die Hypothese formuliert, daß die durch Hypothermie bedingte Verlagerung von Magnesiumionen aus den Zellen ins Blut hypothalamische Zentren beeinflusse und so bei der Einleitung des Winterschlafs eine Rolle spiele. Nach WILLIAMS (175) besitzen Lithium und Magnesium ähnliche physikalische Eigenschaften, so daß ein Antagonismus zwischen diesen zwei Ionen denkbar wäre. Dies ließe interessante Spekulationen im Hinblick auf die Lithiumprophylaxe bei der endogenen Depression zu.

4.7.1. Vegetative Funktionen bei der endogenen Depression:

Depressive Patienten haben im Durchschnitt eine höhere Pulsfrequenz als Gesunde (51,68,97). Dieser Trend konnte auch durch eigene Untersuchungen bestätigt werden:

Zu diesem Zweck wurden alte Krankenblätter der Universitätsnervenklinik Tübingen aus den Jahren 1939 und 1951 ausgewertet. Diese Jahrgänge wurden deshalb herangezogen, da zu dieser Zeit noch keine tricyclischen Antidepressiva verabreicht wurden, die eine parasympatholytische Wirkungskomponente besitzen und deshalb die Pulsfrequenz beeinflussen können. Zum anderen waren die Puls- und Temperaturmessungen bei diesen Jahrgängen besonders sorgfältig aufgezeichnet.

Anhand der Krankenblätter wurde für jeden Patienten jeweils der durchschnittliche Morgen- und Abendpuls ermittelt. Bei jedem Wert wurde der Mittelwert aus 10-14 Einzeldaten errechnet, was einem Beobachtungszeitraum von 10-14 Tagen entspricht. Bei Frauen wurde, soweit dies aus den Krankenblättern hervorging, dieser Beobachtungszeitraum in die erste Zyklushälfte gelegt. Außerdem wurde darauf geachtet, daß im Beobachtungszeitraum möglichst wenig Medikamente verabreicht wurden.

Das depressive Kollektiv umfaßte 15 Männer und 27 Frauen mit gesicherter Diagnose einer depressiven Phase bei endogener, entweder bipolarer oder monopolarer Depression. Als Vergleichskollektiv dienten 14 männliche und 29 weibliche Patienten mit peripher-neurologischen Erkrankungen und Verletzungen wie Lumbalgien, Neurititiden, peripheren Paresen und Nervenverletzungen sowie Spinaltumoren.

An Medikamenten wurden verabreicht bei der depressiven Gruppe: Opium, Insulin, Barbiturate, Vitamine; beim Vergleichskollektiv: B-Vitamine, Analgetika, Barbiturate, Mutterkornalkaloide. Etwa zwei Drittel der Patienten des Vergleichskollektivs bekam Medikamente. Bei den Depressiven gab es kaum medikamentenfreie Patienten.

Zur Auswertung wurde ein t-Test für unverbundene Stichproben (doppelter t-Test) verwendet, das Signifikanzniveau wurde auf eine Irrtumswahrscheinlichkeit von $p=0,05$ festgesetzt.

Es ergaben sich folgende Resultate:

Männer:

	Depressive	Vergl.koll.	Signifikanz
n	15	14	
Alter (J)	48,1 ±10,4	35,6±11,7	
Morgenpuls	74,26±7,59	67,64±4,86	t=2,775 sign.
Abendpuls	79,65±7,98	77,29±4,91	t=0,951 n.s.

Frauen:

	Depressive	Vergl.koll.	Signifikanz
n	27	29	
Alter (J)	47,1±12,6	42,3±13,5	
Morgenpuls	77,99±6,75	74,35±6,34	t=2,081 sign.
Abendpuls	82,28±6,65	78,79±5,28	t=2,182 sign.

Frauen und Männer:

	Depressive	Vergl.koll.	Signifikanz
n	42	43	
Alter (J)	47,4±11,7	40,14±13,22	
Morgenpuls	76,65±7,20	72,17±6,65	t=2,980 sign.
Abendpuls	81,34±7,15	78,30±5,15	t=2,255 sign.

Bis auf den Abendpuls bei Männern wurde in allen Gruppen bei endogen Depressiven eine statistisch signifikant höhere Pulsfrequenz als bei nicht depressiven Vergleichspersonen gefunden. Das unterschiedliche Durchschnittsalter der zwei Kollektive könnte jedoch eine Quelle für einen systematischen Fehler darstellen.

Neben einem im Vergleich zu Gesunden beschleunigten Puls fand GOLDSTEIN (68) bei Depressiven auch eine beschleunigte Atmung, einen erhöhten Blutdruck und eine erhöhte Muskelspannung in Ruhe und nach Stimulierung durch Geräusche. Diese Befunde lassen nach GOLDSTEIN auf eine erhöhte autonome Aktivität bei Depressiven schließen. Eine höhere Frequenz von Puls und Atmung in Ruhe bei primär depressiven Patienten im Vergleich zu gesunden Kontrollen zeigte sich auch in der Untersuchung von FEUCHT (63).

Andere geeignete Methoden zur Untersuchung der Aktivität des autonomen Nervensystems stellen Messungen des Haut-

widerstands und des galvanischen Hautreflexes (galvanic skin reflex) dar. PEREZ-REYES (137) untersuchte bei neurotisch und bei endogen depressiven Patienten den galvanischen Hautreflex nach Insulin-induzierter Hypoglykämie. Er fand bei neurotisch depressiven Patienten eine signifikant höhere Rate von galvanischen Hautreflexen, bei endogen (psychotisch) Depressiven hingegen eine signifikant niedrigere Rate als bei gesunden Kontrollen. Aus diesen Ergebnissen schließt er, daß sich der Hypothalamus und das sympathische System bei neurotischen Depressionen in einem Zustand der Übererregbarkeit befände, bei endogenen Depressionen hingegen in einem Zustand der Untererregbarkeit.

Hautwiderstand und psychogalvanische Reaktion sind nach HEIMANN (73) Indikatoren für tonische Aktivierung und für Reaktivität im Aktivierungsmodulationssystem, wobei bei agitierten Depressionen eine erhöhte tonische Aktivierung und eine herabgesetzte Reaktivität im Aktivierungsmodulationssystem bestehe, bei gehemmten hingegen verminderte tonische Aktivierung und ebenfalls herabgesetzte Reaktivität im Aktivierungsmodulationssystem.

Untersuchungen der autonomen Reaktivität durch Messungen der Hautwiderstandsänderung nach Darbieten optischer Stimuli von BYRNE (36) führten zu ähnlichen Ergebnissen wie bei PEREZ-REYES (137): neurotisch Depressive zeigen eine erhöhte "responsivity" des Hautwiderstands im Vergleich zu Normalen, also ein "hyperarousal", endogen (psychotisch) Depressive hingegen eine erniedrigte "responsivity", ein "hypoarousal". Über eine erniedrigte "responsivity" des Hautwiderstands auf äußere Stimuli bei schweren und bei retardierten Depressionen wird auch in der Übersichtsarbeit von CHRISTIE u.a. (45) berichtet. FEUCHT (63) fand ein geringeres Ausmaß und eine schnellere Habituation der Orientierungsreaktion von Hautwiderstand, Pulsfrequenz und Pulsamplitude bei primär Depressiven im Vergleich zu Gesunden.

ROGLEV u. MOLDOVANSKA (151) fanden bei agitiert depressiven Patienten einen erniedrigten Hautwiderstand, bei gehemmt Depressiven hingegen einen erhöhten. Sie schließen daraus, daß bei agitierten Formen der Depression eine Prädominanz des

Sympathikotonus bestehe, bei gehemmten eine Prädominanz des Parasympathikotonus.

4.7.2. Vegetative Regulation im Winterschlaf:

Tiere im Winterschlaf zeigen eine extreme Bradykardie. Bei Zieseln liegt die Herzfrequenz im tiefen Winterschlaf bei etwa 2-8 Schlägen pro Minute (3,S.105f). Die Herzfrequenz sinkt mit sinkender Körpertemperatur, wobei allerdings keine strenge Korrelation zwischen diesen beiden Parametern besteht (7,S.16). Auch der Blutdruck ist im Winterschlaf erniedrigt (3,S.173;7,S.19), die Atmung stark verlangsamt und unregelmäßig (7,S.24).

LYMAN u. O'BRIEN (113,114) haben den Einfluß des vegetativen Nervensystems im Winterschlaf untersucht, indem sie die Wirkung verschiedener Pharmaka auf winterschlafende Ziesel studierten. Beim Eintritt in den Winterschlaf kam es oft zu kardialen Asystolien, die durch Atropin beseitigt werden konnten. Dies läßt auf einen starken Einfluß des Parasympathikus beim Eintritt in den Winterschlaf schließen. Allerdings könne auch ein atropinisiertes Tier den Winterschlafzustand erreichen.

Im eigentlichen Winterschlafzustand hatte die Blockade des Parasympathikus oft keinen Einfluß auf die Pulsfrequenz. Umgekehrt verlangsamten Vagusstimulation oder Parasympathomimetika nicht die Herzfrequenz. LYMAN u. O'BRIEN (113,114) schließen daraus, daß der Einfluß des Parasympathikus im tiefen Winterschlaf minimal sein müsse. Nach Gabe von Acetylcholin oder Methacholin kam es sogar zu einer Beschleunigung der Herzfrequenz. Dieser Effekt der Parasympathomimetika im tiefen Winterschlaf wird als Reflex gedeutet, der über das sympathische Nervensystem eine Kardioakzeleration bewirkt. Im Gegensatz zum parasympathischen soll das sympathische Nervensystem im Winterschlaf eine gewisse Rolle spielen, da es zur Aufrechterhaltung eines ausreichenden Gefäßtonus und damit eines ausreichenden Blutdrucks notwendig sei. Die Gabe von Sympatholytika führe bei winterschlafenden Zieseln zum Blutdruckabfall.

Das "arousal" aus dem Winterschlaf wird durch eine starke Aktivierung des sympathischen Systems bewirkt, es kommt dadurch zur Kardioakzeleration und auch zur zitterfreien Thermogenese im braunen Fettgewebe.

In einem gewissen Gegensatz zu diesen Arbeiten von LYMAN u. O'BRIEN stehen die Hypothesen von TWENTE u. TWENTE (168). Sie gehen von der Beobachtung aus, daß zu Beginn einer Winterschlafperiode ein "arousal" nur sehr schwer durch mechanische Stimuli oder durch Gabe von Sympathomimetika bewirkt werden kann, während gegen Ende, kurz vor dem natürlichen "arousal", immer schwächere Stimuli ein "arousal" provozieren können. TWENTE u. TWENTE (168) nehmen an, daß Winterschlaf aktiv dadurch aufrechterhalten wird, daß der Parasympathikus sympathische Impulse, die zu einem "arousal" führen könnten, unterdrückt. Dieser hypothetisch angenommene "autonome Winterschlaf-Erhaltungsmechanismus" ("autonomic hibernation maintainance response") wird also als parasympathischer Einfluß gedeutet, der sympathische Impulse unterdrückt und im Verlauf des Winterschlafs zunehmend an Intensität verliert, bis es schließlich zu einem durch den Sympathikus bewirkten "arousal" kommt.

4.7.3. Vergleich: Vegetatives Nervensystem:

Bei Winterschläfern ist die Pulsfrequenz stark erniedrigt, ebenso wie die Körpertemperatur und alle anderen Lebensvorgänge. Bei der endogenen Depression findet sich eher eine Tendenz zu höheren Pulsfrequenzen, verglichen mit nicht-depressiven Kontrollen. Allerdings ist hier eine direkte Vergleichbarkeit zwischen Winterschlaf und endogener Depression kaum gegeben, da die Herzfrequenz im Winterschlaf abhängig von der niedrigen Körpertemperatur ist.

Eher vergleichbar wäre die Funktion des vegetativen Nervensystems in beiden Zuständen. Untersuchungen des galvanischen Hautreflexes und von Hautwiderstandsänderungen ergaben bei neurotisch Depressiven eine Übererregbarkeit des sympathischen Systems, ein "hyperarousal", bei endogen Depressiven eine Untererregbarkeit, ein "hypoarousal" (36,45,137). ROGLEV

u. MOLDOVANSKA (151) nehmen aufgrund von Hautwiderstandsmessungen bei agitierten Formen der Depression eine Prädominanz des Sympathikotonus an,bei gehemmten eine Prädominanz des Parasympathikotonus.

Bei Winterschläfern fanden LYMAN u. O'BRIEN (113,114) beim Eintritt in den Winterschlaf einen starken Einfluß des Parasympathikus,im tiefen Winterschlaf einen gewissen Einfluß des Sympathikus zur Aufrechterhaltung eines adäquaten Blutdrucks und einen anscheinend minimalen Einfluß des parasympathischen Systems,beim "arousal" eine starke Aktivierung des Sympathikus.Hingegen nehmen TWENTE u.TWENTE (168) an,daß der parasympathische Einfluß im Winterschlaf wichtig sei zur Aufrechterhaltung des Winterschlafzustands, da er sympathische Impulse unterdrücke,die sonst zum "arousal" führen könnten.

Wenn auch diese Ergebnisse und Modelle zum Teil noch sehr hypothetisch und widersprüchlich sind,so zeigt sich doch, daß weder Winterschlaf noch endogene Depression einfach als parasympathikotone Zustände gedeutet werden können,sondern daß bei beiden Zuständen beide Teile des vegetativen Nervensystems eine Rolle zu spielen scheinen.Im tiefen Winterschlaf spielt das sympathische Nervensystem zur Aufrechterhaltung eines adäquaten Blutdrucks eine gewisse Rolle,während der Parasympathikus anscheinend weitgehend inaktiv ist (113,114). Vergleichbar wäre dies z.B. damit,daß bei der endogenen Depression der Puls eher erhöht ist,was für einen sympathischen Tonus spricht.Andererseits soll bei der endogenen Depression das sympathische System eher untererregbar sein (herabgesetzte Reaktivität).Dies wäre vergleichbar mit der von TWENTE u. TWENTE (168) postulierten Unterdrückung sympathischer Impulse durch einen parasympathischen Hemmechanismus,um ein vorzeitiges "arousal" zu verhindern.Aber derartige Vergleiche sind sehr spekulativ und nicht überzeugend.

5. ZUSAMMENFASSUNG und DISKUSSION:

In einem Handbuchartikel verglich J. LANGE (105) die endogene Depression mit dem Winterschlaf bei Säugetieren. Aufgrund gewisser Ähnlichkeiten, die er vor allem in der Periodizität dieser beiden Zustände und in Veränderungen der Physiologie und des Stoffwechselgeschehens sah, vermutete er, daß es sich bei der endogenen Depression um "pathologisch verzerrte Äußerungen ursprünglicher, in der Stammesgeschichte sinnvoller Einrichtungen" handeln könnte. Diese sogenannte Winterschlafhypothese der endogenen Depression wurde in der späteren Literatur nur vereinzelt wieder aufgegriffen (55, 58, 61, 62, 66, 95, 141, 158, 182).

In der vorliegenden Arbeit wurde die Winterschlafhypothese anhand neuerer Literatur über Forschungsergebnisse bei Winterschlaf und endogener Depression überprüft. Der Vergleich zwischen diesen beiden Zuständen beschränkt sich hauptsächlich auf die Bereiche Stoffwechsel und Endokrinologie, während die Bereiche zentrale Regulation, Schlaf und endogene Rhythmik in einer Parallelarbeit von D. NZEL diskutiert werden. Folgende Fragen sollen hierbei diskutiert werden:

1. Bestehen überhaupt Ähnlichkeiten zwischen endogener Depression und Winterschlaf?
2. Wie sind solche Ähnlichkeiten zu interpretieren?
   - 2.1. als physiologische Homologie oder Atavismus?
   - 2.2. als Analogie oder Konvergenz im Sinne von Funktionsähnlichkeit?
     oder als rein phänomenale, oberflächliche Ähnlichkeiten, die auch die Bezeichnung als Analogie oder Konvergenz nicht verdienen?

5.1. Bestehen überhaupt Ähnlichkeiten?

Der phasenhafte Verlauf der endogenen Depression und das jahreszeitliche Auftreten von Winterschlaf sind die hervorstehendsten Ähnlichkeiten zwischen diesen beiden Zuständen. Die Dauer der Krankheitsphasen und der freien Intervalle bei der endogenen Depression liegt in einer der jahreszeitlichen Periodik des Winterschlafs vergleichbaren

Größenordnung.Derartige,mit der Periodik der endogenen Depression vergleichbare Rhythmen finden sich bei Warmblütern am augenscheinlichsten in Form des Winter- bzw. Sommerschlafs.Eine detaillierte Gegenüberstellung der circannualen und circadianen Rhythmik von Winterschlaf und endogener Depression enthält die Arbeit von DENZEL.

Der auffälligste Unterschied zwischen Winterschlaf und endogener Depression ist die tiefe Hypothermie im Winterschlaf,die ein wesentliches physiologisches Merkmal des Winterschlafs darstellt.Viele Veränderungen im Winterschlaf, wie der stark erniedrigte Grundumsatz,die Starre,die verminderte Pulsfrequenz u.a. können als sekundäre Folgen dieser Hypothermie erklärt werden.Da eine vergleichbare Erniedrigung der Körpertemperatur im Zusammenhang mit der endogenen Depression offenbar nicht vorkommt (siehe Arbeit DENZEL),ist ein direkter Vergleich mit Winterschlaf sehr erschwert und nur zum Teil überhaupt möglich und sinnvoll.

In der Vorbereitungszeit vor dem Winterschlaf fressen sich die Tiere ein Fettpolster an,von dem sie während der Winterschlafperiode zehren können.Während des Winterschlafs ist die Nahrungsaufnahme sehr gering,die Tiere verlieren mit zunehmender Dauer des Winterschlafs stark an Gewicht (7,S.20).Bei der endogenen Depression zeigt die Gewichtskurve ein durchaus ähnliches Verhalten.Typisch ist die Gewichtsabnahme während einer depressiven Phase (122,138,142, 143).

Während des Winterschlafs läßt sich histologisch und physiologisch eine völlige Inaktivität des gesamten Verdauungstraktes und der digestiven Drüsen nachweisen (3,S.166f,7, S.23).Eine vergleichbare,wenn auch weit weniger ausgeprägte Minderaktivität digestiver Funktionen bei der endogenen Depression zeigt sich als Appetitlosigkeit,Obstipation,verzögerte Magen-Darmpassage (HENRY,zit.n.66) und verminderte Speichelsekretion (18,48,111,126,127).

Während es im Winterschlaf zu einer Involution der Gonadenfunktion kommt (3,S.231 ;7,S.43;91),kann eine vergleichbare Minderfunktion der reproduktiven Organe bei der endo-

genen Depression kaum objektiv nachgewiesen werden.Häufig sind Libido- und Potenzstörungen,gelegentlich tritt eine Amenorrhoe auf,aber es gibt so gut wie keine Hinweise auf eine verminderte Sekretion von Sexualhormonen während einer depressiven Phase (153).

Umgekehrt sind aber das Auftreten sowohl der endogenen Depression als auch des Winterschlafs in gewisser Weise abhängig von sexuellen und reproduktiven Zyklen.Die Bereitschaft,Winterschlaf zu halten,ist während des Östrus,der Gravidität und der Laktationszeit sehr gering (3,S.232; 7,S.43;134).Gestation und Laktation sollen in der circannualen Periodizität des Winterschlafs eine Art "Zeitgeber" darstellen,indem sie einem zu frühen Eintritt in den Winterschlaf entgegenwirken.Bei der endogenen Depression besteht eine Abhängigkeit des Auftretens behandlungsbedürftiger depressiver Episoden vom Menstruationszyklus,nach Untersuchungen von SRADJ (163) treten sie in der zweiten,postovulatorischen Zyklushälfte viermal häufiger auf als in der ersten. Im Wochenbett kommt es weitaus häufiger zu einer depressiven Episode als während der Schwangerschaft (21,120,128).Hingegen soll das Depressionsrisiko in der Menopause,nach Sistieren der ovariellen Funktion,nicht erhöht sein.Gehäuft seien lediglich leichtere,vorübergehende psychische und vegetative Störungen (171).

Das Geschlechtsverhältnis beträgt bei der endogenen Depression etwa 7:3 mit Bevorzugung des weiblichen Geschlechts (172).Weibliche Ziesel sollen häufiger und intensiver Winterschlaf halten als männliche (136),bei Schwarzbären zeigen anscheinend überhaupt nur die Weibchen Winterruhe (3,S.42). Ob ähnliche Verhältnisse auch bei anderen Winterschläfern bestehen,also eine generell größere Tendenz der weiblichen Tiere,zu hibernieren,ist nicht bekannt,wäre aber höchst interesssant.

Bei der endogenen Depression besteht anscheinend eine erbliche Anlage mit unterschiedlicher Penetranz,die einem dominanten Erbgang folgt.An der Manifestation der Erkrankung müssen darüber hinaus noch andere,nichtgenetische Zusatz-

faktoren beteiligt sein (19,181).Auch die Möglichkeit zum Winterschlaf ist erblich festgelegt,sie betrifft unter gleichen Bedingungen oft nur einen Teil der Population (43,80, 87).Die Realisation des Winterschlafs bedarf ebenfalls noch zusätzlicher nichtgenetischer Faktoren.

Ob es bei der endogenen Depression zu einer Erniedrigung des Grundumsatzes kommt,wie sie beim Winterschlaf im Zusammenhang mit der Senkung der Körpertemperatur besteht,ist nicht bekannt.Zu diesem Problem ließen sich keine relevanten Untersuchungen finden.

Während des Winterschlafs wird der (minimale) Stoffwechsel hauptsächlich durch Verbrennung von Fettsäuren aufrechterhalten (176).Serumlipide,freie Fettsäuren und Cholesterin sind im Winterschlaf meist erhöht,während Befunde über den Blutzuckerspiegel ein widersprüchliches Bild ergeben (7,S.31f).Bei der endogenen Depression wird häufig eine verminderte Glucosetoleranz beschrieben (54,142,143,152). Auch der Serumtriglyceridspiegel scheint im Vergleich zu Gesunden erhöht zu sein (31).Die Stoffwechsellage beim Winterschlaf und bei der endogenen Depression ähneln sich insofern,als beide in gewisser Weise einem Hungerstoffwechsel oder einer diabetischen Stoffwechsellage entsprechen (erniedrigte Glucosetoleranz,erhöhter Blutfettspiegel,relatives Überwiegen der Fett- über die Glucoseverbrennung).

Bei endogen Depressiven wurden keine Veränderungen der Schilddrüsenhormonspiegel gefunden (59,119,153).Lediglich die TSH-Antwort auf TRH soll erniedrigt (59,99,110,112) Nach Ansicht von LOOSEN u.a. (112) soll diese Abnormität im Zusammenhang mit dem bei endogen Depressiven erhöhten Cortisolspiegel stehen.Im Winterschlaf zeigt die Schilddrüse histologisch je nach Spezies und Stadium des Winterschlafs erniedrigte oder normale Aktivität (3,S.235f; 7,S.41,88).Die Schilddrüsenhormone sind während des Winterschlafs in hoher Konzentration im Plasma nachweisbar (53, 88,179),allerdings sollen sie in inaktiver,proteingebundener Form gleichsam im Blut gespeichert sein (179).Nach Ansicht von HUDSON u. WANG (88) ist die Aktivität der Schild-

drüse im Winterschlaf abhängig von ökologischen Bedingungen: Bei Tieren, die an sehr ungeschützten Stellen überwintern, bleibe die Thyreoidea während des Winterschlafs aktiv, um eine endogene Wärmeproduktion zu gewährleisten, während sie bei Tieren, die an wärmeren Plätzen überwintern, inaktiv sei. Trotz der stoffwechselsteigernden Wirkung von Thyroxin ist Winterschlaf also mit einer aktiven Schilddrüsenfunktion vereinbar. Weder die endogene Depression noch der Winterschlaf sind als hypothyreote Zustandsbilder erklärbar, obwohl das klinische Bild der Hypothereose diesen beiden Zuständen in gewisser Weise ähnelt.

Bei der endogenen Depression wird häufig eine erhöhte Cortisolsekretion, eine verminderte Hemmbarkeit der Cortisolsekretion durch Dexamethason sowie eine Veränderung des normalen Tagesrhythmusmusters der Cortisolsekretion beschrieben (32,39,40,41,42,59,70,84,115,117,119,145,153,160). Diese abnorm hohe Cortisolsekretion kann nicht ausschließlich als Folge von unspezifischem Streß oder Angst erklärt werden. Sie soll spezifisch bei endogenen Depressionen, nicht aber bei anderen Formen depressiver Erkrankungen auftreten. Man nimmt heute an, daß es sich um eine Störung der Sekretion von corticotropin releasing factor (CRF) im Hypothalamus handle, hinter der eine Störung hypothalamischer Neurotransmitter stehe (32,40,59,115,117,119,153). Außerdem fanden manche Untersucher bei der endogenen Depression eine verminderte Cortisol-Antwort auf Insulin-induzierte Hypoglycämie (40,118,137) sowie auf Methylamphetamingaben (118). Im Winterschlaf läßt sich histologisch eine Involution der inneren, glucocorticoidbildenden Schichten der Nebennierenrinde feststellen (3,S.243;7,S.44;91). Die Glucocorticoidspiegel sind im Winterschlaf meist erniedrigt (7,S.44;30). Gegen Ende des Winterschlafs und beim "arousal" soll es im Zusammenhang mit der Steigerung des Stoffwechsels zu einer Aktivierung der Nebennierenrinde kommen (7,S.45;30;88). Untersuchungen von AUGEE u. McDONALD (23), DEAVERS u.a. (52) sowie von WERNER u. WÜNNENBERG (174) lassen vermuten, daß Cortisol in der Physiologie des Winterschlafs und des "arousals" ein essentielles Hormon ist. Eine Cortisolhypersekretion wie bei der endo-

genen Depression besteht beim Winterschlaf also anscheinend nicht,Glucocorticoide spielen aber im Winterschlaf und besonders beim "arousal" eine wichtige Rolle.

Neben der Nebennierenrinde enthält auch das braune Fettgewebe,die sogenannte Winterschlafdrüse,Glucocorticoide (56,108,129,130,144,178).Es ist aber weitgehend unbekannt, welche Rolle diese endokrine Aktivität des braunen Fettgewebes in der Physiologie des Winterschlafs spielt.Da auch beim erwachsenen Menschen braunes Fettgewebe vorkommt (170, 178),wäre die Frage interessant,ob möglicherweise das braune Fettgewebe für die Cortisolhypersekretion bei der endogenen Depression mitverantwortlich sein könnte.LAQUEUR u. HARRISON (zit. n. 178) geben zumindest einen kasuistischen Hinweis auf cortisolproduzierende Aktivität von braunem Fettgewebe beim Menschen.Braunes Fettgewebe besitzt β-adrenerge Rezeptoren (38) und reagiert auf Catecholamine mit einer Corticosteroidausschüttung (107,157,KORYAKINA,zit. n.88).

Bei der endogenen Depression wurden auch Verschiebungen im Wasser- und Elektrolythaushalt beobachtet,eine Retention von Natrium (24,46,146) und eine Verminderung des Körperkaliums (34,159).Einige Autoren bringen diese Abnormitäten in Zusammenhang mit der Cortisolhypersekretion bei der endogenen Depression (24,146).Andere Untersucher fanden bei der endogenen Depression Anhaltspunkte,die auf Veränderungen in der Zellmembranfunktion als Ursache für diese Elektrolytverschiebungen schließen lassen (83,119,121).Im Winterschlaf kommt es trotz tiefer Hypothermie nicht zu wesentlichen Störungen der Zellmembranfunktion und des Elektrolythaushalts (7,S.9f,132,176).Im Rahmen der Kälteadaptation der Zellmembranfunktion soll es zu Veränderungen der Enzymmuster (176) sowie der Lipidzusammensetzung der Zellmembranen (17,44, 139,166) kommen.Diese veränderte Lipidzusammensetzung der Zellmembranen im Winterschlaf beeinflußt nach CHARNOCK (44) möglicherweise die Kinetik membrangebundener Enzyme.Sowohl beim Winterschlaf wie bei der endogenen Depression werden also Veränderungen der Struktur und Funktion der Zellmem-

bran vermutet,sind aber nicht sicher nachgewiesen.Hinweise für diesbezügliche Ähnlichkeiten bestehen kaum.

Calcium soll während einer depressiven Phase weniger retiniert werden als nach klinischer Besserung (61,65). Während des Winterschlafs kommt es zu einem vermehrten Abbau von Calcium aus Knochen und Zähnen und zu einer Osteoporose,was durch vermehrte Aktivität der Parathyreoidea erklärt wird (7,S.11;88;91).Die Calciumbilanzen beim Winterschlaf und bei der endogenen Depression verhalten sich also ungefähr gleichsinnig.

Depressive Patienten haben im Durchschnitt eine höhere Pulsfrequenz als Gesunde (51,63,68,97).Dieser Trend konnte durch eigene Krankenblattuntersuchungen bestätigt werden. Dies steht in einem krassen Gegensatz zu der extremen Bradykardie im Winterschlaf (3,S.105f).Allerdings ist hier eine direkte Vergleichbarkeit zwischen Winterschlaf und endogener Depression kaum gegeben,da die Pulsfrequenz im Winterschlaf in Abhängigkeit von der fallenden Körpertemperatur sinkt.

Hautwiderstandsmessungen (36,45,73,137) ergaben,daß der sympathische Tonus,soweit er durch dieses System erfaßt wird,bei der endogenen Depression vermindert ist.Beim Eintritt in den Winterschlaf besteht ein Parasympathikotonus, im tiefen Winterschlaf ist der Einfluß des Parasympathikus minimal,während das sympathische System zur Aufrechterhaltung eines ausreichenden Blutdrucks eine gewisse Rolle spielt.Beim "arousal" kommt es zu einer starken Aktivierung des Sympathikus (113,114).TWENTE u. TWENTE (168) nehmen im Gegensatz dazu an,daß ein starker Parasympathikotonus zur Unterdrückung sympathischer "arousal"-Impulse und damit zur Aufrechterhaltung des Winterschlafs notwendig sei.Wenn auch diese Ergebnisse und Modelle über den Einfluß des autonomen Nervensystems beim Winterschlaf und bei der endogenen Depression zum Teil widersprüchlich und hypothetisch sind,so zeigt sich doch,daß beide Zustände nicht einfach durch ein Überwiegen des Parasympathikus erklärt werden können.Z.B. läßt die erhöhte Pulsfrequenz bei der endogenen Depression auf

einen erhöhten sympathischen Tonus schließen. Andererseits ist selbst im tiefen Winterschlaf nach Ansicht von LYMAN u. O'BRIEN (113,114) noch sympathische Aktivität vorhanden.

Zusammenfassend kann festgestellt werden, daß sich tatsächlich einige auffällige phänomenale Ähnlichkeiten zwischen Winterschlaf und endogener Depression zeigen, besonders in folgenden Punkten: phasenhafter Verlauf mit vergleichbarer Periodik, Verhalten des Körpergewichts, Inaktivität des Digestionstraktes, Abhängigkeit von sexuellen und reproduktiven Zyklen, Geschlechtsverhältnis, Erblichkeit, gewisse Ähnlichkeiten im Kohlenhydrat- und Fettstoffwechsel. Hingegen sind endokrinologisch, im Elektrolythaushalt und in der vegetativen Regulation zwischen beiden Zuständen keine klaren Ähnlichkeiten erkennbar. Pulsfrequenz und Körpertemperatur (siehe Arbeit DENZEL) sind in der endogenen Depression im Gegensatz zum Winterschlaf sogar erhöht.

Viele dieser Vergleichspunkte werden schon in LANGEs (105) Darstellung der Winterschlafhypothese erwähnt. Zum großen Teil erfahren LANGEs Argumente durch die in dieser Arbeit zusammengetragenen neueren Befunde Unterstützung. LANGEs Ansicht, daß Veränderungen im Endokrinium weder beim Winterschlaf noch bei der endogenen Depression eine primäre Rolle spielen, sondern ein zentral reguliertes Geschehen widerspiegeln, entspricht heutigen Anschauungen. Während des Winterschlafs sind Thyroxin, Cortisol und Aldosteron im Blut nachweisbar. Offenbar sind diese Hormone für den normalen Ablauf des Winterschlafs und des "arousals" unentbehrlich. Winterschlaf ist ähnlich wie die endogene Depression nicht als "devitalisierende Endokrinopathie" (v. ZERSSEN, 182) im Sinne eines hormonellen Mangels erklärbar. Vielmehr handelt es sich nach LANGE bei beiden Zuständen um die "Wirkung zentralster Mechanismen, die den gesamten Zellstoffwechsel abändern (S.217)". Diese Ansicht wird durch heutige Erkenntnisse über Winterschlaf und endogene Depression unterstützt.

Hingegen trifft LANGEs Ansicht, daß Tiere im Winterschlaf trächtig sein können, nur für die Winterruhe bei Carnivoren zu. Ein m.E. zu großes Gewicht mißt LANGE auch Veränderungen

im Calciumstoffwechsel. Diese spielen in beiden Zuständen offenbar keine wesentliche Rolle, zumindest nicht hinsichtlich der Gesamtbilanz der Stoffwechselveränderungen.

Über LANGEs Ausführungen hinaus gehen die in dieser Arbeit zusammengestellten neueren Befunde über Endokrinologie und Elektrolytstoffwechsel im Winterschlaf und in der endogenen Depression: endokrinologische Untersuchungen in beiden Zuständen, endokrine Aktivität des braunen Fettgewebes, Veränderungen der Zellmembranfunktion im Winterschlaf und möglicherweise auch in der endogenen Depression. Obschon diese neueren Befunde meist keine klaren Ähnlichkeiten zwischen beiden Zuständen erkennen lassen, lassen sie doch Raum für weitergehende Spekulationen.

5.2. Wie sind die bestehenden Ähnlichkeiten zu interpretieren?

5.2.1. Als physiologische Homologie, Rudiment oder Atavismus?

Merkmale werden als homolog bezeichnet, wenn sie aus einem Merkmal gemeinsamer Vorfahren hervorgegangen sind. Der Homologiebegriff wurde anhand der vergleichenden Morphologie erarbeitet (8,9). Einfache Beispiele für Homologie sind die Vorderextremitäten der Wirbeltiere, die bei einzelnen Arten ganz unterschiedlich ausgebildet sein können und unterschiedliche Funktionen erfüllen können, als Flosse, Flügel oder Arm. Zur Ermittlung von Homologie gibt REMANE (8,9) drei Hauptkriterien an: das Kriterium der Lagegleichheit im Gefügesystem, das Kriterium der speziellen Qualität der Strukturen und das Kriterium der Verknüpfung durch Zwischenformen.

Oft erscheinen Merkmale der Vorfahren bei rezenten Arten nur noch während der embryonalen Entwicklung, oder sie bleiben rudimentär und erfüllen keine dem vollausgebildeten Organ vergleichbare Funktion mehr. Als Beispiel nennt REMANE (8) die Augen einiger Fischarten, bei denen Teile des optischen Apparats zwar erkennbar, in Lage und Ausbildung aber desorganisiert sind und nicht die Funktion eines Linsenauges erfüllen können. REMANE bemerkt, daß die Eigenschaft "ru-

dimentär" sich immer nur auf eine bestimmte Funktion beziehen kann,das Fischauge als unbrauchbares,rudimentäres Sehorgan könne durchaus eine Funktion z.B. bei der Ausbildung bestimmter Schädelpartien wahrnehmen.

Als Atavismen werden Rückschläge in der Entwicklung bezeichnet,wenn Merkmale der Ahnen plötzlich wieder in Erscheinung treten.Beispiele hierfür sind überzählige Brustwarzen beim Menschen,die durch Weiterentwicklung der embryonalen Milchleiste entstehen.Nach REMANE (8,9) sind Atavismen sehr häufig Folge von Mutationen,indem es zum Wegfall von Genen kommt,die die embryonale Anlage hemmen oder abbauen.Der Homologiebegriff kann auch auf rudimentäre oder atavistische Merkmale angewandt werden.

Homologien brauchen nicht unbedingt besondere Ähnlichkeiten zu zeigen,wie das Hammer-Amboß-Gelenk der Säugetiere zeigt,das homolog zum Kiefergelenk der Reptilien ist. Wenn es also beim Winterschlaf im Gegensatz zur endogenen Depression zu einer tiefen Hypothermie kommt,würde dies nicht unbedingt gegen eine Homologie beider Zustände sprechen.Die endogene Depression könnte demnach durchaus als ein rudimentärer,dem Winterschlaf homologer Zustand interpretiert werden.

Eine wichtige Voraussetzung für die Annahme,daß die endogene Depression eine Homologie,ein Rudiment oder einen Atavismus des Winterschlafs darstellt,wäre das Vorkommen von Winterschläfern unter den Vorfahren des Homo sapiens beziehungsweise der Primaten.Bei Fossilien lassen sich aber nur morphologische Eigenschaften mit Sicherheit rekonstruieren.Winterschlaf als physiologische Eigenschaft ist daher nur bei rezenten Arten nachweisbar,nicht bei fossilen.Aus diesem Grund bestehen zum Teil sehr unterschiedliche Ansichten über die Evolution von Winterschlaf und Torpor.Nach der Darstellung von CADE (37),der aufzeigt,daß winterschlafende Arten bei Nagetieren meist phylogenetisch alten Linien zugeordnet werden können,geht Winterschlaf auf eine primitive,stammesgeschichtlich alte Form der Thermoregulation zurück.TWENTE u. TWENTE (167) vertreten hingegen eine kon-

troverse Auffassung, daß Winterschlaf, zumindest bei Fledermäusen, als Spezialisierung einer schon bestehenden Homoiothermie entstanden sei.

Winterschlafphänomene kommen in sechs der neunzehn Säugetierordnungen vor, bei Monotremata (Kloakentieren), Beuteltieren, Insektivoren, Fledermäusen, Nagetieren und bei wenigen Primaten (87), außerdem in Form von Winterruhe bei Carnivoren, und finden sich meist nur bei einem sehr kleinen Prozentsatz der Vertreter einer Ordnung.

Aus den Insektivoren, der stammesgeschichtlich ältesten plazentalen Säugetierordnung, zu der als typischer Winterschläfer der Igel gehört, sind noch in der Kreidezeit sämtliche übrigen plazentalen Säugetierordnungen hervorgegangen. Bei Halbaffen (Lemuren) finden sich noch vereinzelt Lethargieerscheinungen (57,102), bei höheren Primaten kommen sie nicht mehr vor. Folgt man der Ansicht von CADE (37), daß Winterschlaf meist bei primitiven, stammesgeschichtlich alten Linien vorkomme,, so wäre anzunehmen, daß Winterschlafphänomene bei fossilen Arten häufiger waren als bei rezenten. Dies ließe die Vermutung zu, daß sich unter den Vorfahren des Homo sapiens und der Primaten tatsächlich winterschlafende Insektivoren und winterschlafende primitive Primaten befunden haben könnten. Dies muß aber Spekulation bleiben, da Winterschlaf als physiologische Eigenschaft nicht bei Fossilien nachweisbar ist.

Auch die Interpretation von Winterschlaf als physiologische Neotenie (86,87) würde Spekulationen in dieser Richtung zulassen, da die von HUDSON (86,87) aufgeführten Eigenschaften neugeborener Säugetiere wie eine gute Anoxietoleranz, unvollkommene Körpertemperaturregulation, braunes Fettgewebe und "zitterfreie" Thermogenese zum Teil auch beim menschlichen Neugeborenen vorkommen (33,162). Teile des "Bauplans" von Winterschlaf tauchen also anscheinend auch in der menschlichen Ontogenese auf.

Obwohl sich die Homologiekriterien von REMANE (8,9) primär auf morphologische Merkmale beziehen, können sie im übertragenen Sinn auch zur Überprüfung physiologischer Homolo-

gien herangezogen werden.Z.B. hat IMMELMANN (89) diese Homologiekriterien zur Bestimmung homologer Verhaltensmerkmale angewandt.

Das Stetigkeitskriterium der Homologie ist erfüllt,wenn zwei extreme Ausprägungsformen durch Zwischenformen in der ontogenetischen Entwicklung oder in der Formenreihe des natürlichen Systems verbunden sind.Als Verbindungen zwischen dem Winterschlaf der Insektivoren und der endogenen Depression des Menschen könnten Lethargiephänomene bei Halbaffen interpretiert werden.Bei Lemuren sind natürliche Torporzustände mit Hypothermien bis 16°C beschrieben (102).Als weitere,allerdings sehr fragliche Verbindung könnten die von REITE u.a. (148) beschriebenen Depressionszustände bei Affenbabies gedeutet werden,die durch Trennung von der Mutter ausgelöst wurden und unter anderem mit Bradykardie und leichter Hypothermie einhergingen.Es handelt sich hierbei allerdings eher um eine Analogie als um Homologie zum Winterschlaf.Das Stetigkeitskriterium für Homologie wird also nicht erfüllt,da die Zwischenformen,Lethargie bei Lemuren auf der einen und endogene Depression beim Menschen auf der anderen Seite,zu weit auseinander liegen.Allerdings wird die Tendenz deutlich,daß mit höherer Evolutionsstufe die Tiefe der Hypothermie bei Lethargiezuständen abnimmt,bei Insektivoren bis fast zum Gefrierpunkt,bei Lemuren nur noch bis +16°C,bei Affenbabies bis zu 2°C unter der normalen Körpertemperatur.

Das Kriterium der Lage bezieht sich auf Lageähnlichkeiten im Gefügesystem.Dieses Kriterium ist schwer auf physiologische Merkmale zu übertragen.Eine Vergleichbarkeit ergäbe sich aber durch die zentralnervöse Lokalisation der depressiven Störung beziehungsweise die zentralnervöse Steuerung des Winterschlafs.Aufgrund neuroendokrinologischer Abnormitäten wird bei der endogenen Depression eine Störung biogener Amine im Hypothalamus vermutet (119).Auch für den Winterschlaf stellt der Hypothalamus ein wichtiges Steuer- und Regulationszentrum dar (5,76).Genauere Darstellungen zum Problem der zentralnervösen Regulation beider

Zustände finden sich in der Arbeit von DENZEL. IMMELMANN (89) sieht das Homologiekriterium der Lage bei Verhaltensmerkmalen dann als erfüllt, wenn zwei Verhaltensweisen zu gleicher Zeit im Verlauf einer Handlungskette auftreten. Dementsprechend könnte das Lagekriterium auf das jahreszeitliche Auftreten und den zeitlichen Ablauf von Winterschlaf und endogener Depression angewendet werden. Beides sind phasische Vorgänge, die mit Zeiten der Aktivität beziehungsweise (gesunden) Intervallen abwechseln. Außerdem besteht bei beiden Zuständen ein Zusammenhang mit Gestationsvorgängen. Im Sinne des Lagekriteriums lassen sich also möglicherweise die in beiden Zuständen bestehende zentralnervöse (hypothalamische) Steuerung als auch die beiden Phänomenen gemeinsame zeitliche Einordnung innerhalb des Jahreszyklus bzw. die zeitliche Abstimmung mit der Gestation interpretieren.

Das dritte Homologiekriterium, das Kriterium der speziellen Qualität, bezieht sich auf Übereinstimmungen in spezifischen Sondercharakteren. Homologie ist umso wahrscheinlicher, je mehr Übereinstimmung in spezifischen Einzelmerkmalen besteht. Unter dieses Kriterium ließen sich alle vorher aufgeführten Ähnlichkeiten zwischen Winterschlaf und endogener Depression einordnen wie phasenhafter Verlauf, verminderte körperliche Aktivität, Gewichtsabnahme, verminderte Aktivität des Verdauungstraktes sowie Veränderungen im Kohlenhydrat- und Fettstoffwechsel. Eine weitere Möglichkeit für Übereinstimmung in Sondercharakteren wäre gegeben, wenn die an anderer Stelle diskutierte Hypothese über einen Zusammenhang zwischen der Corticosteroidproduktion des braunen Fettgewebes, der sogenannten Winterschlafdrüse, und den Abnormitäten der Cortisolsekretion bei der endogenen Depression sich belegen ließe. Ebenfalls würde die Existenz eines gemeinsamen "Triggerhormons" bei beiden Zuständen eine derartige Übereinstimmung in Sondercharakteren darstellen, aber Hinweise auf ein solches "Triggerhormon" sind sowohl beim Winterschlaf als auch bei der endogenen Depression recht spärlich. Es zeigen sich also einige Übereinstimmungen zwischen Winterschlaf und endogener Depression, die das Kriterium der speziellen Qualität erfüllen können, diese können allerdings, soweit sie

nicht sowieso hypothetischer Natur sind,nicht nur als Homologie,sondern auch als Analogie,als Funktionsähnlichkeit, gedeutet werden.

Eine Interpretation der endogenen Depression als physiologische Homologie,Rudiment oder Atavismus von Winterschlaf bleibt also hypothetisch.Gemessen an den Homologiekriterien von REMANE (8,9) besteht für eine derartige Homologie wenig Evidenz,da sich für jedes Kriterium zwar einige Anhaltspunkte finden lassen,diese aber zum Beweis einer Homologie zwischen endogener Depression und Winterschlaf nicht ausreichen.

5.2.2. Interpretation als Analogie oder Konvergenz im Sinne von Funktionsähnlichkeit:

Als Analogien werden Ähnlichkeiten bezeichnet,die an primär nicht homologen Organen aufgrund gleichsinniger Anpassung an die Umwelt entstanden sind.Analogie weist also immer eine Beziehung zu Funktion und Lebensweise auf (9,S.49). Einfache Beispiele für Analogie sind Flügel von Insekten und Vögeln,die als Flugorgane unabhängig voneinander entstanden sind.

Die Gemeinsamkeiten von Winterschlaf und Depression könnten als analog im Sinne eines Rückzugs von der aktiven Lebensweise interpretiert werden.Winterschlaf ist ein Rückzug vor unwirtlichen Lebensbedingungen,sein biologischer Wert liegt vor allem im Einsparen von Nahrungsenergie.In einem ähnlichen Sinn interpretiert ENGEL (58) die Depression als Rückzug bzw. Konservierung (conservation-withdrawal) (58,96,101,154).Ausgangspunkt von ENGELs Theorie war die von R.SPITZ beschriebene anaklitische Depression bei vernachlässigten Kleinkindern im Waisenhaus,die als Reaktion bei drohender Erschöpfung interpretiert wird:"Biologisch besitzen diese beiden Verhaltensmuster der Angst und der Depression-Rückzug-Reaktion ihre Anlagen in der Aktivität und den konservativen Verhaltensmustern lebender Systeme....Wenn die Energiespeicher entleert sind,von Entleerung bedroht werden oder aus irgend einem anderen Grund nicht verfügbar sind,kann das biologische System mit einer Verminderung der

Aktivität,einem Haushalten mit der Energie antworten,und dies kann stoffwechselmäßige Umgrupierungen oder strukturelle Veränderungen zur Folge haben,welche gegen die Umwelt isolieren (z.B. Sporenbildung) oder Stoffwechselbedürfnisse vermindern (z.B. Überwintern).Dies ist die biologische Grundlage der Depression-Rückzug-Reaktion."(58,S.82) Die biologische Grundlage der Depression wird hier also als Rückzugreaktion auf eine Bedrohung gedeutet,deren Sinn in der Energieeinsparung liegt,und es wird auf die Analogie zum Überwintern verwiesen.Beim Winterschlaf wird durch Verminderung der Aktivität und der Körpertemperatur eine starke Reduktion des Energieverbrauchs erzielt,der vor einem drohenden Hungertod in der kalten Jahreszeit schützt.Viele Ähnlichkeiten zwischen Winterschlaf und Depression könnten in diesem Sinne als Analogie,das heißt als Funktionsähnlichkeit gedeutet werden:die verminderte körperliche Aktivität in beiden Zuständen würde dem Einsparen von Nahrungsenergie dienen,die Minderfunktion des Verdauungstraktes erklärte sich durch die verminderte Nahrungsaufnahme,die Gewichtsabnahme durch vermehrtes Zurückgreifen auf körpereigene Reserven.

Allerdings ergibt sich bei dieser Deutung als Analogie die Schwierigkeit,daß bei der endogenen Depression anscheinend keine erkennbare Beziehung zu Lebensfunktion und Lebensweise eines Patienten besteht, wie dies per definitionem für Analogie gefordert wird.Im Gegensatz zur reaktiven Depression läßt sich bei der phasisch verlaufenden endogenen Depression oft kein auslösendes Ereignis im Vorfeld einer depressiven Episode finden."Ein Sinnverstehen des Daseins einer endogenen Psychose ist"-wie WEITBRECHT (172,S.88) es formuliert-"aus der Interpretation der Lebensgeschichte eines Menschen im Gegensatz zu den Verhältnissen bei abnormen Erlebnisreaktionen nicht möglich." Die reaktive oder neurotische Depression kann hingegen als verstehbarer und vielleicht sinnvoller Rückzug als Reaktion auf ein auslösendes Ereignis,z.B. der Verlust eines nahestehenden Menschen,verstanden werden.Aus diesen Gründen könnte die reaktive Depression eher als die endogene Depression als

Analogie von Winterschlaf im Sinne einer Funktionsähnlichkeit gedeutet werden,da auch der Winterschlaf eine Rückzugreaktion auf bestimmte bedrohliche Umweltbedingungen darstellt.

5.2.3. Die endogene Depression als "Kampf gegen den Winterschlaf"?

Falls beim Menschen und bei höheren Primaten tatsächlich die Bereitschaft oder Veranlagung zum Winterschlaf als ein phylogenetisches Relikt vorkäme,so wäre es biologisch nicht sehr sinnvoll,tatsächlich in den Winterschlaf zu verfallen. Der Organismus eines höheren Primaten würde einen Winterschlaf mit Hypothermie wahrscheinlich nicht ohne erhebliche Schädigung überstehen.Deshalb müßten diese Organismen gegen eine solche rudimentäre Veranlagung ankämpfen,gleichsam mit einer "Arousalreaktion" antworten.Tatsächlich könnten einige Symptome und Veränderungen bei der endogenen Depression in diesem Sinn als Gegenreaktion auf eine rudimentäre Winterschlafbereitschaft interpretiert werden:die häufig zu beobachtende innere Gespanntheit und Agitiertheit der Patienten,der gestörte Schlaf,die erhöhte Pulsfrequenz,die minimal erhöhte Körpertemperatur (siehe Arbeit DENZEL),die von Fall zu Fall unterschiedliche Reaktivität des autonomen Nervensystems sowie die vermehrte Cortisolsekretion.Diese Veränderungen könnten als sekundäre "Arousalreaktion",als Kampf gegen eine primäre rudimentäre Neigung,in den Winterschlaf zu verfallen,gedeutet werden.Auch die manischen Phasen,die bei der bipolaren Form der endogenen Depression auftreten und in vielem gewissermaßen das Gegenteil der depressiven Phasen darstellen,könnten in diesem Sinne als Kampf gegen eine periodisch auftretende Winterschlafbereitschaft gedeutet werden.Schon LANGE (105,S.217) hat Überlegungen in dieser Richtung angestellt:"Die eigentlichen biologischen Grundlagen (der endogenen Depression) kennen wir nicht....Aber die von Fall zu Fall wechselnden endokrinen Störungen,das Vorwiegen bald des sympathischen,bald des parasympathischen Tonus würden unter dem Gesichtspunkt unserer Annahme als frustrane Reparationsbestrebungen wohl verständlich sein;

man würde sich auch das Auftreten manischer Erkrankungen und...die verschiedenen Formen von Mischzuständen ohne Not erklären können,wenn anders man ein besonderes Abrundungsbedürfnis hat.

5.3. Abschließende Bewertung und Folgerungen:

Winterschlaf und reaktive Depression können als Rückzugreaktion auf ein bedrohliches Ereignis verstanden werden. Ähnlichkeiten zwischen diesen Zuständen könnten demnach biologisch als Analogie,als Funktionsähnlichkeit,gedeutet werden.

Hingegen bleibt unklar,ob die phasenhaft verlaufende endogene Depression ein phylogenetisches Relikt des Winterschlafs im Sinne einer physiologischen Homologie darstellen könnte.Es spricht zwar einiges dafür,daß in der Stammesgeschichte des Homo sapiens winterschlafende Insektivoren und winterschlafende primitive Primaten vorkamen,ebenso finden sich einige Punkte,die die Homologiekriterien von REMANE (8,9) erfüllen,diese Argumente reichen aber m.E. bei weitem nicht für den Beweis einer Homologie zwischen Winterschlaf und endogener Depression aus.Auch müßten einige Symptome und Veränderungen bei der endogenen Depression unter der obigen Annahme als"Kampf gegen den Winterschlaf",als sekundäre "Arousalreaktion" auf die beim Menschen biologisch unsinnige Neigung,in den Winterschlaf zu fallen,interpretiert werden.

Viele Fragen,die zu einer Klärung des Problems beitragen würden,sind nicht beantwortbar,da sowohl in der Physiologie des Winterschlafs als auch in der Pathophysiologie der endogenen Depression vieles noch unklar ist.Die Beschäftigung mit der Winterschlafhypothese der endogenen Depression eröffnet interessante Gesichtspunkte.Deshalb scheint es lohnenswert,die Winterschlafhypothese in Zukunft im Auge zu behalten.Besonders bei folgenden Punkten ergeben sich meines Erachtens Ansatzpunkte für zukünftige Untersuchungen,die hier in zum Teil recht gewagt formulierten Hypothesen noch einmal zusammengefaßt werden sollen:

1.In letzter Zeit mehren sich Hinweise auf ein spezifisches Winterschlafhormon ("antabolon","hibernation trigger") (50,95,116,124,125,164,165).Falls ein derartiges "Triggerhormon" identifiziert werden sollte,so könnte nach einer entsprechenden Substanz bei der endogenen Depression gefahndet werden.

2.Das braune Fettgewebe,die sogenannte Winterschlafdrüse, bildet oder speichert unter anderem auch Corticosteroidhormone (56,108,129,130,144,157,161),wobei die Rolle dieser endokrinen Aktivität des braunen Fettgewebes nicht genau bekannt ist.Da braunes Fettgewebe auch beim erwachsenen Menschen vorkommt (170,178),könnte untersucht werden,ob hier ein Zusammenhang mit der abnormen Cortisolsekretion bei der endogenen Depression bestehen könnte.

3.Im Rahmen der Kälteadaptation kommt es im Winterschlaf zu Veränderungen an den Zellmembranen (17,44,139,165).Einige Untersucher vermuten als Ursache für die Elektrolytverschiebungen bei der endogenen Depression ebenfalls Veränderungen der Zellmembranfunktion (83,119,121).Auch hier könnte der Frage nach Ähnlichkeiten der Veränderungen nachgegangen werden.

4.Beim Eintritt in den Winterschlaf steigt der Serummagnesiumspiegel durch Austritt des Ions aus den Zellen. Dieser Anstieg des Magnesiumspiegels beeinflußt nach einer Hypothese von RIEDESEL (149,150) direkt hypothalamische Zentren und ist so an der Induktion von Winterschlaf beteiligt. Nach WILLIAMS (175) besitzen Lithium und Magnesium ähnliche physikalische Eigenschaften,so daß ein Antagonismus zwischen diesen Ionen bestehen könnte.Dies ließe interessante Spekulationen im Hinblick auf die Lithiumprophylaxe bei der endogenen Depression zu.

6 LITERATURVERZEICHNIS

6.1. Bücher und zusammenfassende Darstellungen über Winterschlaf und Evolution:

(1) EISENTRAUT,M.:Überwinterung im Tierreich. Kosmos-Bändchen,Franckh'sche Verlagshandlung, Stuttgart,1955

(2) EISENTRAUT,M.:Der Winterschlaf mit seinen ökologischen und physiologischen Begleiterscheinungen. VEB G. Fischer,Jena,1956

(3) KAYSER,Ch.:The physiology of natural hibernation. Pergamon press,Oxford,1961

(4) KULZER,E.: Winterschlaf. Stuttgarter Beiträge zur Naturkunde,Heft 14. Staatliches Museum für Naturkunde,Stuttgart,1981

(5) MROSOVSKY,N.:Hibernation and the hypothalamus. Appleton-Century-Crofts,New York,1971

(6) LYMAN,C.P. u. DAWE,A.R. (Hrsg.):Mammalian hibernation I. Proceedings of the first international symposium on natural mammalian hibernation. Bulletin of the Museum of Comp. Zool. at Harvard College,124,Cambridge,Massachusetts,1960

(7) RATHS,P. u. KULZER,E.:Physiology of hibernation and related lethargic states in mammals and birds. Bonner zool. Monogr.,Nr.9,1976

(8) REMANE,A.:Die Grundlagen des natürlichen Systems, der vergleichenden Anatomie und der Phylogenetik. Akademische Verlagsgesellschaft,Leipzig,1952

(9) REMANE,A.,STORCH,V.,WELSCH,U.:Evolution-Tatsachen und Probleme der Abstammungslehre. DTV,München,1973

(10) SOUTH,F.E.,HANNON,J.P.,WILLIS,J.R.,PENGELLEY,E.T., ALBERT,N.R.(Hrsg.):Hibernation and hypothermia, perspectives and challenges.Symposium. Elsevier Publ. Comp.,Amsterdam,1972

(11) SUOMALAINEN,P.(Hrsg.):Mammalian hibernation II. Proceedings of the second international symposium on natural mammalian hibernation. Ann. Acad. Sci. Fenn.,Ser. A,IV Biol.,71,1964

(12) SWAN,H.:Thermoregulation and bioenergetics-Patterns for vertebrate survival. American Elsevier,New York,1974

(13) THENIUS,E.:Die Evolution der Säugetiere. UTB G.Fischer,Stuttgart,1979

(14) WANG,L.C.H. u. HUDSON,J.W.(Hrsg.):Strategies in cold: Natural torpidity and thermogenesis.Fifth int. symp. on mammalian hibernation. Acad. Press,New York,1978

(15) WANG,L.C.H. u. HUDSON,J.W. (Hrsg.):Abstracts-Strategies in cold Symposium.
J. of thermal biol.,3,S.85-104,1978

6.2. Im Text zitierte Einzelarbeiten:

(16) ALLISON,T. u. van TWYVER,H.:Electrophysiological studies of the echidna Tachyglossus aculeatus. II-Dormancy and hibernation.
Arch. Ital. Biol.,110,S.185-94,1972

(17) ALOIA,R.C.,PENGELLEY,E.T.,BOLEN,J.L.,ROUSER,G.: Changes in phospholipid composition in hibernating ground squirrel,Citellus lateralis,and their relationships to membrane function at reduced temperatures.
Lipids,9,S.993-9,1974

(18) AMIN,M.,KHAN,P.,LEHMANN,H.E.:A comparative study of salivation in affective disorders.
Psychiatria clin.,13,S.119-24,1980

(19) ANGST,J.:Zur Ätiologie und Nosologie endogener depressiver Psychosen.
Springer,Berlin,1966

(20) ANGST,J.:Verlauf unipolar depressiver,bipolar manisch-depressiver und schizo-affektiver Erkrankungen und Psychosen.
Fortschr. Neurol. Psychiat.,48,S.3-30,1980

(21) ARESIN,L.:Psychopathologische,psychiatrische und neurologische Aspekte der Schwangerschaft.
VEB G. Thieme,Leipzig,1976

(22) AUGEE,M.L.,EALEY,E.H.M.,SPENCER,H.:Biotelemetric studies of temperature regulation and torpor in the echidna,Tachyglossus aculeatus.
J. Mammal.,51,S.561-70,1970

(23) AUGEE,M.L. u. McDONALD,J.R.:Role of the adrenal cortex in the adaptation of the monotreme Tachyglossus aculeatus to low environmental temperature.
J. Endocrin.,58,S.513-23,1973

(24) BAER,L.,DURELL,J.,BUNNEY,W.E.,LEVY,B.S.,CARDON,P.V.: Sodium-22 retention and 17-hydroxycorticosteroid excretion in affective disorders:A preliminary rep.
J. Psychiat. Res.,6,S.289-97,1969

(25) BARTHOLOMEW,G.A. u. MacMILLEN,R.E.:Oxygen consumption,estivation and hibernation in the kangaroo mouse,Microdipodops pallidus.
Physiol. Zool.,34/3,S.177-83,1961

(26) BARTHOLOMEW,G.A.:Aspects of timing and periodicity of heterothermy.
In: (10),S.663-80

(27) BERGER,R.J.:Bioenergetic functions of sleep and activity rhythms and their possible relevance to aging.
Fed. Proc.,34/1,S.97-102,1975

(28) BLOOM,F.E.,ROSSIER,J.,BATTENBERG,E.L.F.,BAYON,A., FRENCH,E.,HENRIKSEN,S.J.,SIGGINS,G.R.,SEGAL,D., BROWNE,R.,LING,N.,GUILLEMIN,R.: β-Endorphin : Cellular localization,electrophysiological and behavioral effects.
Advances in Biochem. Psychopharmacol.,18,S.89-109,1978

(29) BOHUS,B.:Psychoactive properties of ACTH-like neuropeptides.
In: (75),S.73-84

(30) BOULOUARD,R.:Activité cortico-surrénalienne durant la phase léthargique et le réveil chez deux hibernants: le Lérot (Eliomys quercinus) et le Hérisson (Erinaceus europaeus).
J. de Physiol.,56,S.304-5,1964

(31) BRANDRUP,E.:A controlled investigation of serumlipids in manic-depressives.
Acta psychiat. Scan.,40,Suppl.180,S.429-31,1965

(32) BROWN,W.A.,JOHNSTON,R.,MAYFIELD,D.:The 24-hour dexamethasone suppression test in a clinical setting: Relationship to diagnosis,symptoms and response to treatment.
Am. J. Psychiat.,136/4B,S.543-8,1979

(33) BRÜCK,K.:Die Temperaturregelung des Neugeborenen.
In:OPITZ,H. u. SCHMID,F. (Hrsg.):Handbuch der Kinderheilkunde,I/2.
Springer,Berlin,1971

(34) BUNNEY,W.E. u. MURPHY,D.L.:Personal communication. Zit. n.:DURELL,J.,BAER,L.,GREEN,R.:Electrolytes and psychosis.
In:HIMWICH,H.E. (Hrsg.):Biochemistry,schizophrenia and affective illnesses.
William and Wilkins Co,Baltimore,1970

(35) BUSFIELD,B.L.,WECHSLER,H.,BARNUM,W.:Studies of salivation in depression.II.Physiological differentiation of reactive and endogenous depression.
Arch. Gen. Psychiat.,5,S.472-7,1961

(36) BYRNE,D.G.:A psychophysiological distinction between types of depressive states.
Australian and New Zealand J. of Psychiat.,9,S.181-5, 1975

(37) CADE,T.J.:The evolution of torpidity in rodents.
In: (11), S.77-112

(38) CANNON,B.,NEDERGAARD,J.,ROMERT,L.,SUNDIN,U.,SVARTENGREN,J.:The biochemical mechanism of thermogenesis in brown adipose tissue.
In: (14),S.567-94

(39) CARROLL,B.J.:Limbic system-pituitary-adrenal regulation in depression and schizophrenia.
Psychosom. Med.,38,S.106-21,1976

(40) CARROLL,B.J. u. MENDELS,J.:Neuroendocrine regulation in affective disorders.
In:SACHAR,E.J. (Hrsg.):Hormones,behavior and psychopathology. S.193-224
Raven Press,New York,1976

(41) CARROLL,B.J.:Neuroendocrine procedures for the diagnosis of depression.
In:Depressive disorders.Symposia Medica Hoechst 13.
Schattauer Verl.,Stuttgart,S.231-6.1977

(42) CARROLL,B.J.,FEINBERG,M.,GREDEN,J.F.,HASKETT,R.F., JAMES,N.M.,STEINER,M.,TARIKA,J.:Diagnosis of endogenous depression-Comparison of clinical,research and neuroendocrine criteria.
J. Affective Dis.,2/3,S.177-94,1980

(43) CHAFFEE,R.R.J.:On experimental selectation for superhibernating and non-hibernating lines of Syrian hamsters. J.theoret.Biol.,12,S.151-4,1966

(44) CHARNOCK,J.S.:Membrane lipid phase-transition: A possible biological response to hibernation?
In: (14),S.417-60

(45) CHRISTIE,M.J.,LITTLE,B.C.,GORDON,A.M.:Peripheral indices of depressive states.
In:van PRAAG,H.M.,LADER,M.H.,RAFAELSEN,O.L., SACHAR,E.J. (Hrsg.):Handbook of biological psychiatry,Part II.
Marcel Dekker Inc.,New York,1980

(46) COPPEN,A. u. SHAW,D.M.:Mineral metabolism in melancholia. Brit. Med. J.,2,S.1439-44,1963

(47) DATHE,H. (Hrsg.):Die Großbären.
In:GRZIMEKs Tierleben.12.Band,Säugetiere 3.
Kindler Verl.,Zürich,S.118-143,1972

(48) DAVIES,B. u. PALMAI,G.:Salivary and blood pressure responses to methacholine in depressive illness.
Brit. J. Psychiat.,110,S.594-8 ,1964

(49) DAVIS,G.C.,BUCHSBAUM,M.S.,BUNNEY,W.E.:Analgesia to painful stimuli in affective illness.
Am. J. Psychiat.,136/9,S.1148-51,1979

(50) DAWE,A.R.:Hibernation trigger research updated.
In: (14),S.541-63

(51) DAWSON,M.E.,SCHELL,A.M.,CATANIA,J.J.:Autonomic correlates of depression and clinical improvement following electroconvulsive shock therapy.
Psychophysiology,14,S.569-78,1977

(52) DEAVERS,D.R.,MUSACCHIA,X.J.,MEININGER,G.A.:Glucocorticoids,carbohydrate metabolism and thermogenesis in hibernating and hypothermic namsters. In:(15),S.93

(53) DEMENEIX,B.A. u. HENDERSON,N.E.:Thyroid hormone metabolism over the annual cycle of Spermophilus Richardsoni. In: (15),S.89

(54) DIEBOLD,K.:Untersuchungen zum Nüchternblutzucker von endogen Depressiven,Schizophrenen und Neurotikern. Arch.Psychiat.Nervenkr.,221,S.313-20,1976

(55) v.DITFURTH,H.:Die endogene Depression als Folge der Störung einer vegetativen Beziehung zur Umwelt. S.Karger,Basel,1960

(56) EDWARDS,B.A. u. MUNDAY,K.A.:The function of brown fat in the hedgehog (Erinaceus europaeus). Comp.Biochem.Physiol.,S.1029-36,1969

(57) EISENTRAUT,M.:Beobachtungen über den Wärmehaushalt bei Halbaffen. Biol.Zentralbl.,80,S.319-25,1961

(58) ENGEL,G.L.:Psychisches Verhalten in Gesundheit und Krankheit.Ein Lehrbuch für Ärzte,Psychologen und Studenten. Verl.H.Huber,Bern,1970

(59) ETTIGI,P.G. u. BROWN,G.M.:Psychoneuroendocrinology of affective disorders:An overview. Am.J.Psychiat.,134/5,S.493-501,1977

(60) EWALD,G.:Neurologie und Psychiatrie.5.verm.u.verb. Aufl.(zit. S.435-6) Urban und Schwarzenbeck,München,1964

(61) FARAGALLA,F.F.:Mineral metabolism. In:FLACH,F.F. u. DRAGHI,S.C. (Hrsg.):The nature and treatment of depression. John Wiley and Sons,New York,S.387-95,1975

(62) FEIERMAN,J.R.,PENGELLEY,E.T.,MANDELL,A.J.,KNAPP,S.: Hibernation as a biological model for manic-depressive illness:Pilot studies (in Abstractform). In: (15),S.100

(63) FEUCHT,E.:Verhalten von Atmung,Fingerpuls und Hautwiderstand bei gesunden und depressiven Probanden. Inaugural-Diss.,Uni-Nervenkl.Tübingen,1982

(64) FISCHER,K.C.:On the mechanism of periodic arousal in the hibernating ground squirrel. In: (11),S.141-52

(65) FLACH,F.F.: Calcium metabolism in states of depression. Brit.J.Psychiat.,110,S.588-93,1964

(66) FRANCK,R.L.:The organized adaptive aspect of the depression-elation response. In:HOCH,P.H. u. ZUBLIN,J. (Hrsg.):Depression. Grune and Stratton,New York,S.51-65,1954

(67) GALSTER,W.A.:Failure to initiate hibernation with blood from the hibernating arctic ground squirrel,Citellus undulatus,and eastern woodchuck, Marmota monax. In: (15),S.93

(68) GOLDSTEIN,J.B.:The relationship of muscle tension and autonomic activity to psychiatric disorders. Psychosom.Med.,27,S.39-52,1965

(69) GOTTLIEB,G. u. PAULSON,G.:Salivation in depressed patients.A longitudinal study.
Arch.Gen.Psychiat.,5,S.468-71,1961

(70) GREDEN,J.F.,ALBALA,A.A.,HASKETT,R.F.,JAMES,N.M., GOODMAN,L.,STEINER,M.,CARROLL,B.J.:Normalisation of the dexamethasone suppression test:A laboratory index of recovery from endogenous depression.
Biol.Psychiat.,15/3,S.449-58,1980

(71) HABEREY,P.,BIDETEL,R.,SPACH,C.,KAYSER,Ch.:Recherches experimentales sur la graisse brune de Hérisson (Erinaceus eurofacus).
C.R.Soc.Biol.,154,S.780-3,1960 (zit.n. (3),S.257)

(72) HAYWARD,J.S. u. DAVIES,P.F.:Evidence for the mediatory role of brown adipose tissue during nonshivering thermogenesis in the cold-acclimated mouse.
Can.J.Physiol.Pharmacol.,50,S.168-70,1972

(73) HEIMANN,H.:Psychobiologie der Depression.
Sonderdruck aus:KIELHOLZ,P. (Hrsg.):Die lavierte Depression. Verlag Hans Huber,Bern,1973

(74) HEIMANN,H.:Auf dem Wege zu einer einheitlichen psychophysiologischen Theorie depressiver Syndrome.
Prax.Psychother.Psychosom.,24,S.281-97,1979

(75) HEIMANN,H. u. GIEDKE,H.:Neue Perspektiven in der Depressionsforschung.
Verlag Hans Huber,Bern,1980

(76) HELLER,H.C.,WALKER,J.M.,FLORANT,G.L.,GLOTZBACH,S.F., BERGER,R.J.:Sleep and hibernation:Electrophysiological and thermoregulatory homologies.
In: (14),S.225-65

(77) HELLER,H.C.:Hibernation:Neural aspects.
Ann.Rev.Physiol.,41,S.305-21,1979

(78) HENSEL,H.,BRÜCK,K.,RATHS,P.:Homeothermic organisms.
In:PRECHT,H. u.a. (Hrsg.):Temperature and life.
Springer Verl.,Berlin,S.503-761,1973

(79) HERTER,K. u. THENIUS,E.:Die Insektenfresser.
In:GRZIMEKs Tierleben. 10.Band,Säugetiere 1.
Kindler Verl.,Zürich,1967

(80) HILL,R.W.:Daily torpor in Peromyscus leucopus on adequate diet.
Comp.Biochem.Physiol.,51A,S.413-23,1975

(81) HIMMS-HAGEN,J.:The role of brown adipose tissue in the calorigenic effect of adrenaline and noradrenaline in cold-acclimated rats.
J.of Physiol.,205,S.393-403,1969

(82) HIMMS-HAGEN,J.:Biochemical aspects of nonshivering thermogenesis (In Abstractform).
In: (15),S.96

(83) HOKIN-NEAVERSON,M.,SPIEGEL,D.A.,LEWIS,W.C.:Deficiency of erythrocyte sodium pump activity in bipolar manic-depressive psychosis.
Life Sci.,15,S.1739-48,1974 (zit.n. (119))

(84) HOLSBOER,F.,LIEBL,R.,HOFSCHUSTER,E.:Repeated dexamesone suppression test during depressive illness.
J.Affect.Dis.,4,S.93-101,1982

(85) HORWITZ,B.A.:Neurohumeral regulation of nonshivering thermogenesis in mammals (In Abstractform).
In: (15),S.96

(86) HUDSON,J.W.:Torpidity in mammals.
In:WHITTOW,G.C. (Hrsg.):Comparative physiology of thermoregulation.Vol III.S.97-165
Academic Press,New York,1973

(87) HUDSON,J.W.:Shallow,daily torpor:A thermoregulatory adaptation.
In: (14),S.67-108

(88) HUDSON,J.W. u. WANG,L.C.H.:Hibernation:Endocrinologic aspects.
Ann.Rev.Physiol.,41,S.287-303,1979

(89) IMMELMANN,K.:Einführung in die Verhaltensforschung.
Verlag Paul Parey,Bern,1976

(90) JOHANSEN,K. u. KROG,J.:Diurnal body temperature variations and hibernation in the birchmouse,Sicista betulina.
Am.J.Physiol.,196,S.1200-4,1959

(91) JOHANSSON,B.W.:Seasonal variations in the endocrine system of hibernators.
In:ASSENMACHER,I. u. FORMER,D.S. (Hrsg.):Environmental endocrinology. S.103-110
Springer Verl.,Berlin,1978

(92) JOHNSON,G.F.S.:Endocrine dysfunction in depression.
In:BEUMONT,P.J.V. u. BURROWS,G.D. (Hrsg.):Handbook of psychiatry and endocrinology.S.239-66
Elsevier Biomedical Press,Amsterdam,1982

(93) JONAS,A.D.:Theory of depression based on paleophysiological principles suggested.
Am.J.Psychiat.,125,S.163-4,1968

(94) KALLEN,F.C.:Some aspects of water balance in the hibernating bat.
In: (11),S.257-67

(95) KALTER,V.G. u. FOLK,G.E.:Humoral induction of mammalian hibernation.
Comp.Biochem.Physiol.,63A,S.7-13,1979

(96) KAUFMAN,J.C.:On animal models (of depression).
In:FRIEDMAN,R.J. u. KATZ,M.M. (Hrsg.):The psychology of depression-Contemporary theory and research.
Winston and Sons,Washington,1974

(97) KELLY,D. u. WALTER,C.J.S.:A clinical and physiological relationship between anxiety and depression.
Brit.J.Psychiat.,115,S.401-9,1969

(98) KENDELL,R.E.:The classification of depression:A review of contemporary confusion.
Brit.J.Psychiat.,129,S.15-28,1976

(99) KIRKEGAARD,C. u. SMITH,E.:Continuation therapy in endogenous depression controlled by changes in the TRH stimulation test.
Psychol. Med.,8,S.501-3,1978

(100) KLEITMAN,N.:Sleep and wakefulness.
The University of Chicago Press,Chicago,1963

(101) KLERMAN,G.L.:Depression and adaptation.
In:FRIEDMAN,R.J. u. KATZ,M.M. (Hrsg.):The psychology of depression-Contemporary theory and research.
Winston and Sons,Washington,1974

(102) KOLAR,K. u. WENDT,H.:Spitzhörnchen und Halbaffen.
In:GRZIMEKs Tierleben.10.Band,Säugetiere 1.
Kindler Verlag,Zürich,1967

(103) KRAEPELIN,E.:Die Erscheinungsformen des Irreseins.
Z.f.d.ges.Neurol.Psychiat.,62,S.1-29(Zit.S.29),1920

(104) LAAKMANN,G.:Neuroendocrine differences between endogenous and neurotic depression as seen in stimulation of growth hormone secretion.
In:MÜLLER,E.E. u. AGNOLI,A. (Hrsg.):Neuroendocrine correlates in neurology and psychiatry.Vol.2,S.263-71
Elsevier North Holland Biomed.Pr.,Amsterdam,1979

(105) LANGE,Johannes:Wesen des manisch-depressiven Irreseins.
In:BUMKE,O. (Hrsg.):Handbuch der Geisteskrankheiten.
Band 4,Spez.Teil 2,S.211-18
Verl.Julius v.Springer,Berlin,1928

(106) LASCHET,U. u. LASCHET,L.:Endokrine Aspekte bei chronischen endogenen Psychosen.
In:KRANZ,H. u. HEINRICH,K. (Hrsg.):Chronische endogene Psychosen. 6.Bad Kreuznacher Symp.
G. Thieme Verl.,Stuttgart,1972

(107) LEMONDE,P. u. TIMIRAS,P.S.:Reactions of the interscapular brown fat tissue during the general-adaptation-syndrome;its dispensability in rats.
Rev.Can.Biol.,10,S.76-77,1951

(108) LINCK,G.,PETROVIC,A.,WENIGER,J.-P.,KAYSER,Ch.:Synthèse de stéroides à partir d'acétate de Na-I-14C par la corticosurrénale et la graisse brune de Hamster sauvage (Cricetus cricetus L.) en culture organotypique.
J.de Physiol.,60,S.490,1968

(109) LINCK,G.,TELLER,G.,PETROVIC,A,OUDET,C.:Recherche d'éventuels corticostéroides dans la graisse brune de Hamster d'Europe (Cricetus cricetus):identification des composés isolés par chromatographie en phase gazeuse et spectrométrie de masse.
C.R.Acad.Sc.,Paris,Sér.D,277,S.2273-6,1973

(110) LINKOWSKI,P.,BRAUMAN,H.,MENDLEWICZ,J.:Thyreotropin response to thyreotropin-releasing hormone in unipolar and bipolar affective illness.
J.Affect.Dis.,3,S.9-16,1981

(111) LOEW,D.:Syndrom,Diagnose und Speichelsekretion bei depressiven Patienten.
Psychopharmacol.,7,S.339-48,1965

(112) LOOSEN,P.T.,PRANGE,A.J.,WILSON,I.C.:The thyreotropin response to thyreotropin-releasing hormone in psychiatric patients:Relation to serum cortisol.
Prog.Neuro-Psychopharmacol.,2,S.479-86,1978

(113) LYMAN,C.P. u. O'BRIEN,R.C.:Autonomic control of circulation during the hibernating cycle in ground squirrels. Am.J.Physiol.,168,S.477-99,1963

(114) LYMAN,C.P. u. O'BRIEN,R.C.:The effect of some autonomic drugs on Citellus tridecemlineatus during the hibernating cycle.
In: (11),S.311-24

(115) MAAS,J.W.,KOSLOW,S.H.,DAVIS,J.M.,KATZ,M.M.,MENDELS,J.,ROBINS,E.,STOKES,P.E.,BOWDEN,C.L.:Biological component of the NIMH clinical research branch collaborative program on the psychobiology of depression:I.Background and theoretical considerations. Psychol.Med.,10,S.759-76,1980

(116) MARGULES,D.L.:Beta-endorphin and endoloxone:Hormones of the autonomic nervous system for the conservation or expenditure of bodily resources and energy in anticipation of famine or feast.
Neurosc.Biobehav.Rev.,3,S.155-62,1979

(117) MATUSSEK,N.:Neuroendokrinologie der Depression.
In:Das ärztliche Gespräch 26-Zum Stand der Depressionsforschung.
Tropon-Werke,Köln-Mühlheim,1976

(118) MATUSSEK,N.:Zur Biochemie und Neuroendokrinologie der Depression.
In: (75),S.64-72

(119) MENDELS,J.,STERN,S.,FRAZER,A.:Biological concepts of depression.
In:GALLANT,D.M. u. SIMPSON,G.M. (Hrsg.):Depression-Behavioral,biochemical,diagnostic and treatment concepts. S.19-74
Spectrum Publications,New York,1976

(120) MENTZOS,S.:Pathogenetische und nosologische Aspekte der Wochenbettpsychosen.
In:BÜRGER-PRINZ,H. u. FISCHER,P.A. (Hrsg.):Psychiatrie und Neurologie der Schwangerschaft.S.110-9
F.Enke Verl.,Stuttgart,1968

(121) NAYLOR,G.J.,DICK,D.A.T.,DICK,E.G.,MOODY,J.P.:Lithium thearapy and erythrocyte membrane cation carrier.
Psychopharmacol.,37,S.81-6,1974

(122) NOBEL,W.:Das Verhalten des Körpergewichts bei Manisch-Depressiven und Schizophrenen.
Inaugural-Diss.,Psychiat.Uni.Kl.Basel,Prag,1936

(123) O'BRIEN,M.J.,LEVELL,M.J.,HULLIN,R.P.:Inhibition of aldosterone production in adrenal cell suspensions by serum from patients with manic-depressive psychosis. J.Endocrin.,80,S.41-50,1979

(124) OELTGEN,P.R.,SPURRIER,W.A.,BERGMANN,L.C.:Chemical characterization of a hibernation inducing trigger in the plasma of hibernating woodchucks and ground squirrels (in Abstractform).
In: (15),S.94

(125) OELTGEN,P.R.,OELTGEN,J.K.,SPURRIER,W.E.,BERGMANN,L.C.: Protease and heat inactivation of a hibernation inducing trigger.
Fed.Proc.,39(3),Abstract 4801,1980

(126) PALMAI,G. u. BLACKWELL,B.:The diurnal pattern of salivary flow in normal and depressed patients.
Brit.J.Psychiat.,111,S.334-8,1965

(127) PALMAI,G.,BLACKWELL,B.,MAXWELL,A.E.,MORGENSTERN,F.: Patterns of salivary flow in depressive illness and during treatment.
Brit.J.Psychiat.,113,S.1297-1308,1967

(128) PAULEIKOFF,B.:Seelische Störungen in der Schwangerschaft und nach der Geburt.Ihre Häufung,Entstehung,lebensgeschichtliche Problematik,Diagnose, Prognose und Therapie.
F.Enke Verl.,Stuttgart,1964

(129) PELLET,H. u. CZYBA,J.C.:Etude des corticostéroides dans la graisse brune chez le Hamster doré.
J.de Physiol.,62,S.426,1970

(130) PELLET,H.,GUERRIER,D.,THONNERIEUX,M.,VIGIER,M.: Influence de l'axe hypophyso surrénalien sur le tissu adipeux brun chez le Rat et le Hamster doré.
Bull.Assoc.Anat.,59/165,S.479-88,1975

(131) PENGELLEY,E.T. u. ASMUNDSON,S.J.:Free-running periods of endogenous circannian rhythms in the golden-mantled ground squirrel,Citellus lateralis.
Comp.Biochem.Physiol.,30,S.177-83,1969

(132) PENGELLEY,E.T.,ASMUNDSON,S.J.,UHLMAN,C.:Homeostasis during hibernation in the golden-mantled ground squirrel,Citellus lateralis.
Comp.Biochem.Physiol.,38A,S.645-53,1971

(133) PENGELLEY,E.T. u. ASMUNDSON,S.J.:An analysis of the mechanisms by which mammalian hibernators synchronize their behavioural physiology with the environment.
In: (10),S.637-61

(134) PENGELLEY,E.T. u. ASMUNDSON,S.J.:Female gestation and lactation as Zeitgebers for circannual rhythmicity in the hibernating ground squirrel,Citellus lateralis.
Comp.Biochem.Physiol.,50A,S.621-5,1975

(135) PENGELLEY,E.T.,ALOIA,R.C.,BARNES,B.M.,WHITSON,D.: Comparative temporal aspects in hibernation between male and female golden-mantled ground squirrels,Citellus lateralis (in Abstractform). In: (15),S.88

(136) PENGELLEY,E.T.,ALOIA,R.C.,BARNES,B.M.,WHITSON,D.: Differential temporal behavior between males and females in the hibernating ground squirrel,Citellus lateralis. Comp.Biochem.Physiol.,64A,S.593-6,1979

(137) PEREZ-REYES,M.:Differences in the capacity of the sympathetic and endocrine systems of depressed patients to react to a physiological stress. In:WILLIAMS,T.A.,KATZ,M.M.,SHIELD,J.A. (Hrsg.): Recent advances in the psychobiology of the depressive illnesses. S.131-5 US Gov.Print.Office,Washington,1972

(138) PFLUG,B. u.a.:Diskussion:Physiopathogenetische Aspekte in der Depressionsforschung. In: (75),S.105-34

(139) PLATNER,W.S.,STEFFEN,D.G.,TEMPEL,G.,MUSACCHIA,X.J.: Mitochondrial membrane fatty acids of liver and heart of the euthermic and hibernating ground squirrel(Citellus tridecemlineatus). Comp.Biochem.Physiol.,53A,S.279-83,1976

(140) POHL,H.:Temporal structure of hibernation behavior of the Turkish hamster,Mesocricetus brandti,under controlled laboratory conditions. Acta Univers.Carol.-Biol.1979,9,S.177-80,1981

(141) POLLIT,J.D.:Suggestions for a physiological classification of depression. Brit.J.Psychiat.,111,S.489-95,1965

(142) PRICE,J.G.:Melancholia,glucose tolerance and body weight. J.Ment.Sci.,104,S.421-27,1958

(143) PRICE,J.C.:The relationship between glucose tolerance,body weight,and clinical state in melancholia. J.Ment.Sci.,104,S.1079-92,1958

(144) PTAK,W.:The steroid hormone synthesis in the brown adipose tissue of mice. Experienta XXI/1,S.26-7,1965

(145) RAFAELSEN,O.J. u. MELLERUP,E.T.:Circadian rhythms in depressive disorders. In:Depressive disorders.Symposia Medica Hoechst 13. Schattauer Verl.,Stuttgart,S.409-17,1977

(146) RAMSEY,T.A.,FRAZER,A.,MENDELS,J.:Plasma and erythrocyte cations in affective illness. Neuropsychobiol.,5,S.1-10,1979

(147) REISS,M.,HEMPHILL,R.E.,GORDON,J.J.,COOK,E.R.:Regulation of urinary steroid excretion.2.Spontaneous changes in the pattern of daily excretion in mental patients. Biochem.J.,45,S.574-8,1949

(148) REITE,M.,KAUFMANN,I.C.,PAULEY,J.D.,STYNES,A.J.:
Depression in infant monkeys:Physiological correlates. Psychosom.Med.,36/4,S.363-7,1974

(149) RIEDESEL,M.L.:Serum magnesium levels in mammalian hibernation.
Trans.Kansas Acad.Sci.,60,S.99-141,1959 (zit.n.(3))

(150) RIEDESEL,M.L.:The internal environment during hibernation.
In:LYMAN,C.P. u. DAWE,A.R. (Hrsg.):Mammalian hibernation.
Bull.Mus.Comp.Zool.Harvard Coll.,124,S.421-35,1960

(151) ROGLEV,M. u. MOLDOVANSKA,P.:Electrodermatometric and electroencephalographic examination of patients suffering from depression.
Folia Medica,XVIII,S.83-9,1976

(152) ROMMELSPACHER,H.J.:Zur Glucosetoleranz bei Melancholie.
Inaug.Diss.,Uni-Nervenklinik Tübingen,1969

(153) SACHAR,E.J.:Endocrine factors in depressive illness.
In:FLACH,F.F. u. DRAGHI,S.C. (Hrsg.):The nature and treatment of depression. S.397-411
John Wiley and Sons,New York,1975

(154) SCHMALE,A.:On development and the conservation-withdrawal reaction.
In:FRIEDMAN,R.J. u. KATZ,M.M. (Hrsg.):The psychology of depression-Contemporary theory and research.
Winston and Sons,Washington,S.255-63,1974

(155) SCHMALZING,G. u. GIEDKE,H.:The sodium pump of red cells in depressive and schizophrenic patients under treatment with psychoactive drugs.
Naunyn-Schmiedeberg's Arch.Pharmacol.,311/R37,1980

(156) SCHULTE,W. u. MENDE,W.:Melancholie in Forschung, Klinik und Behandlung.
G.Thieme Verl.,Stuttgart,1969

(157) SELYE,H. u. TIMIRAS,P.S.:Participation of 'brown fat' tissue in the alarm reaction.
Nature,164,S.745-6,1949

(158) SENAY,E.C.:General system theory and depression.
In:SCOTT,J.P. u. SENAY,E.C. (Hrsg.):Separation and Depression.
Am.Assoc.Adv.Sci.,New York,S.237-45,1973

(159) SHAW,D.M. u. COPPEN,A.:Potassium and water distribution in depression.
Brit.J.Psychiat.,112,S.269-76,1966

(160) SHULMAN,R. u. DIEWOLD,P.:A two-dose dexamethasone suppression test in patients with psychiatric illness. Can.Psychiat.Assoc.J.,22/8,S.417-22,1977

(161) SIDKY,Y.A.,DAGGETT,L.R.,AUERBACH,R.:Brown fat:Its possible role in immunosuppression during hibernation. Proc.Soc.Exp.Biol.Med.,132,S.760-3,1969

(162) SMITH,C.A.:The physiology of the newborn infant. Charles C. Thomas Publ.,Springfield,1959

(163) SRADJ,N.:Untersuchungen über den Zusammenhang von Menstrualzyklus und Depression. Inaugural-Diss.,Uni-Nervenkl.Tübingen,1966

(164) SWAN,H.,JENKINS,D.,KNOX,K.:Anti-metabolic extract from the brain of Protopterus aethiopicus. Nature,217,S.671,1968

(165) SWAN,H. u. SCHÄTTE,C.:Antimetabolic extract from the brain of the hibernating ground squirrel Citellus tridecemlineatus. Science,195,S.84-5,1977

(166) SWAN,H. u. SCHÄTTE,C.:Phospholipids and cold tolerance. In: (15),S.103

(167) TWENTE,J.W. u. TWENTE,J.A.:An hypothesis concerning the evolution of heterothermy in bats. In: (11),S.433-42

(168) TWENTE,J.W. u. TWENTE,J.A.:Autonomic regulation of hibernation by Citellus und Eptesicus. In: (14),S.327-73

(169) WALKER,J.M.,GARBER,A.,BERGER,R.J.,HELLER,H.C.:Sleep and estivation (shallow torpor):continuous processes of energy conservation. Science,204,S.1098-1100,1979

(170) WEGENER,F.:Braunes Lipom und braunes Fettgewebe des Menschen. Beitr.path.Anat.,Jena,111,S.252-66,1951

(171) WEISSMAN,M.M. u. KLERMAN,G.L.:Sex differences and the epidemiology of depression. Arch.Gen.Psychiat.,34,S.98-111,1977

(172) WEITBRECHT,H.J.:Depressive und manische endogene Psychosen. In:KISKER,K.P. u.a. (Hrsg.):Psychiatrie der Gegenwart II/1. 2.Aufl. Klinische Psychiatrie I.S.83-140 Springer Verl.,Berlin,1972

(173) WELNER,A.,WELNER,Z.,LEONARD,M.A.:Bipolar manic-depressive disorders:A reassessment of course and outcome. Comprehensive Psychiat.,18/4,S.327-32,1977

(174) WERNER,R. u. WÜNNENBERG,W.:Effect of the adrenocorticostatic agent,metopirone,on thermoregulatory heat production in european hedgehog. Pflügers Arch.,385,S.25-8,1980

(175) WILLIAMS,R.J.P.:The chemistry and biochemistry of lithium. In:GERSHON,S. u. SHOPSIN,B. (Hrsg.):Lithium:Its role in psychiatric research and treatment. Plenum Press,New York,S.15-31,1973

(176) WILLIS,J.S.:Hibernation:Cellular aspects. Ann.Rev.Physiol.,41,S.275-86,1979

(177) WIRZ-JUSTICE,A. u. RICHTER,R.:Seasonality in biochemical determinations:A source of variance and a clue to the temporal incidence of affective illness. Psychiatry Res.,1,S.53-60,1979

(178) WOLMAN,M.:Histochemistry of lipids in pathology. (hierin:The brown fat tissue. S.132-8) In:GRAUMANN,W. u. NEUMANN,K. (Hrsg.):Handbuch der Histochemie. Band V/2 G. Fischer Verl.,Stuttgart,1964

(179) YOUNG,R.A.,DANFORTH,E.,KRUPP,P.P.,FRINK,R.,SIMS,E.A.H.: Total and free trijodothyronine and thyroxine in woodchuck plasma.Influences of season and body temperature (in Abstractform). In: (15),S.90

(180) ZERBIN-RÜDIN,E.:Genetik. In:Das ärztliche Gespräch 26.Zum Stand der Depressionsforschung. Tropon-Werke,Köln-Mühlheim,1976

(181) ZERBIN-RÜDIN,E.:Neue Strategien und Befunde in der genetischen Depressionsforschung. In: (75),S.12-17

(182) v.ZERSSEN,D.:Das Devitalisierungssyndrom bei der endogenen Depression und bei Endokrinopathien. In: (156),S.68-77

Lebenslauf:

Am 6.8.55 wurde ich, Jörg STEPHAN, als erstes Kind des Physikers Dr. Wolfgang Stephan und der Lehrerin Charlotte geb. Müller in Jena/DDR geboren. 1958 gingen meine Eltern mit mir in die BRD.
1974 bestand ich mein Abitur am Gymnasium in Mosbach/Baden. Nach dem Grundwehrdienst und einem Semester naturwissenschaftlichem Studium begann ich im Sommersemester 1976 das Medizinstudium an der Universität Heidelberg und setzte es 1978 an der Universität Tübingen fort.
Während des klinischen Studiums führte ich Famulaturen u.a. in Allgemeinmedizin, Chirurgie, Gyn.-Geburtshilfe und Psychiatrie durch, z.T. an Krankenhäusern im Ausland.
Nach dem Praktischen Jahr am Städt. Krankenhaus Eßlingen mit Wahlfach Pädiatrie bestand ich dort am 14.10.82 die Ärztliche Prüfung und erhielt im gleichen Monat die Approbation als Arzt.
Seit Januar 1983 bin ich als Assistenzarzt an der chirurgischen Abteilung im Krankenhaus vom Roten Kreuz in Stuttgart-Bad Cannstatt tätig.